

Aus dem Institut für Parasitologie und Parasitäre Krankheiten der Tiere
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. G. Lämmler

**Hämatologische und chemotherapeutische
Untersuchungen an der
LITOMOSOIDES CARINII-Infektion
der MASTOMYS NATALENSIS (Smith, 1834)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Dietmar Grüner
Tierarzt aus Altleinsbach/Sudetenland

Gießen 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545914_0043

Aus dem Institut für Parasitologie und Parasitäre Krankheiten der Tiere
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. G. Lämmler

**Hämatologische und chemotherapeutische
Untersuchungen an der
LITOMOSOIDES CARINII-Infektion
der MASTOMYS NATALENSIS (Smith, 1834)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Dietmar Grüner
Tierarzt aus Altviedisch/Sudetenland

Gießen 1971

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät
in Gießen

Dekan: Professor Dr. G. Lämmle

Berichterstatter: Professor Dr. G. Lämmle

Tag der mündlichen Prüfung: 7./8. Juli 1971



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) EINLEITUNG	1
B) LITERATUR	2
I. Infektion und Wirtsreaktion	2
1. Verlauf der <u>Litomosoides carinii</u> - Infektion in der <u>Mastomys natalensis</u>	2
2. Wirtsreaktion der <u>Mastomys natalensis</u>	3
3. Blutbild bei der <u>Litomosoides carinii</u> - Infektion	4
4. Blutbild bei anderen mit Filarien infizierten Tierarten	4
5. Blutbild bei mit Filarien infizierten Menschen	6
II. Zur Chemotherapie	8
1. Zur Wirkung von Diaethylcarbamazin	9
2. Zur Wirkung von HOE 258 V	11
3. Zur Wirkung von Suramin	11
4. Zur Wirkung der Kombination von Suramin und Diaethylcarbamazin	13
III. Veränderungen des Blutbildes nach der Chemotherapie	14
C) EIGENE UNTERSUCHUNGEN	16
I. Material und Methoden	16
II. Ergebnisse	26
1. Blutbild bei nicht infizierten <u>M. natalensis</u>	26
2. Blutbild bei infizierten, unbehandelten <u>M. nata-</u> <u>lensis</u>	34
3. Blutbild bei infizierten, behandelten <u>M. natalensis</u>	42
a. Diaethylcarbamazin	42
b. HOE 258 V	49
c. Suramin	56
d. Suramin + Diaethylcarbamazin	65

	Seite
4. Blutbild bei nicht infizierten <u>M. natalensis</u> nach Suramin + Diaethylcarbamazin - Behandlung	74
D) DISKUSSION	77
E) ZUSAMMENFASSUNG	91
F) LITERATURVERZEICHNIS	93

A. EINLEITUNG

Die experimentelle Forschung auf dem Gebiet der Filariosen hat in den vergangenen Jahrzehnten durch die Auffindung geeigneter Modellinfektionen an Laboratoriumstieren eine erhebliche Bereicherung erfahren. Eine besondere Bedeutung erlangte dabei die Litomosoides carinii - Infektion der Baumwollratte (Sigmodon hispidus). Als es schließlich gelang, den Parasiten auf die leichter und billiger zu züchtende und zu haltende "multimammate rat" Mastomys natalensis zu übertragen (LÄMMLER, SAUPE und HERZOG, 1968; PRINGLE und KING, 1968), konnten hierbei ausgedehnte Untersuchungen sowohl hinsichtlich des Wirt - Parasit - Verhältnisses, als auch in Bezug auf die chemotherapeutische Wirksamkeit filaricider Substanzen angestellt werden.

Als Wirtsreaktion sind aus der Literatur Blutbildveränderungen in der Folge von Filariosen des Menschen bekannt, die vor allem den Anteil der eosinophilen Granulozyten betreffen (FÜLLEBORN, 1929; NAPIER, DAS GUPTA und RAO, 1940; MARILL und ALCAY, 1945; WARTMANN, 1947; BONNIN und MORETTI, 1952; GALLIARD, 1955; u. a.).

Entsprechende experimentelle Untersuchungen an der L. carinii - Infektion der Baumwollratte bzw. Albinoratte zeigten dieses einheitliche Bild nicht (WHARTON, 1947; RHODE, 1959). Es war daher notwendig zu überprüfen, wie der experimentelle Endwirt M. natalensis auf eine Infektion mit L. carinii reagiert. Zusätzlich erhob sich die Frage, ob unter dem Einfluß mikro- und makrofilaricider Substanzen eine Normalisierung des durch die Infektion veränderten Blutbildes erreicht werden kann.

Zu diesem Zweck sollten in der vorliegenden Arbeit Blutuntersuchungen bei mit L. carinii infizierten M. natalensis durchgeführt und die Auswirkungen einer Behandlung mit filariciden Substanzen überprüft werden.

B. LITERATUR

I. Infektion und Wirtsreaktion

1. Verlauf der *Litomosoides carinii* - Infektion in der *Mastomys natalensis*

In ihren grundlegenden Untersuchungen über die Eignung der "multimammate rat" *Mastomys natalensis* als Endwirt für *Litomosoides carinii* kamen LÄMMLER, SAUPE und HERZOG (1968) sowie PRINGLE und KING (1968) hinsichtlich der Entwicklung des Parasiten in ihrem Wirt zu den gleichen Ergebnissen. Danach beträgt die Präpatenz etwa 52 Tage. Das Mikrofilarienmaximum im Blut wird zwischen 120 und 150 Tagen p.i. erreicht, wobei allerdings die Mikrofilarienzahl/mm³ anschließend steiler abfällt als bei den Baumwollratten, die im Durchschnitt auch eine höhere Mikrofilarienzahl im peripheren Blut aufweisen. Zwischen dem 13. und 19. Monat p.i. verschwinden die Mikrofilarien aus dem Blut, die Adulten sterben ab und werden eingekapselt. Über die Larvenentwicklung und Häutungszeitpunkte im Verlauf der Präpatenz liegen bei der *L. carinii* - Infektion der *M. natalensis* keine Untersuchungen vor, doch dürfte sich entsprechend der kaum differierenden Präpatenz die Entwicklung nur unwesentlich von der in der Baumwollratte unterscheiden.

Der Wanderweg der metazyklischen Larven, ihre Entwicklung zu den Adulten, die Zeit des Auftretens der ersten Mikrofilarien in der Brusthöhle sowie deren Weg in das Blut des Wirtes sind dort weitgehend geklärt. Eine zusammenfassende Darstellung dieser Arbeiten wurde von BERTRAM (1966) publiziert.

WENK (1967) gelang es, den genauen Wanderweg der metazyklischen Larven von der Bißstelle der Milben bis zum Erreichen der Pleurahöhle bei Baumwollratten, bei Albinoratten und bei schwarzen Labormäusen aufzuzeigen. Danach gelangen die metazyklischen Larven von der Bißstelle über die Lymphspalten der Cutis zu den regionären

Lymphknoten, von dort über weitere Lymphknoten oder auch direkt in das venöse Gefäßsystem und über das rechte Herz in die Lunge und in die Pleurahöhle. Der maximale Befall der Lungen ist bei Baumwollratten nach 5 - 10 Tagen, bei schwarzen und weißen Mäusen nach 1 - 2 Tagen festzustellen. KERSHAW (1953) fand die ersten metazyklischen Larven in der Pleurahöhle 18 Stunden nach der Schwanzinfektion, während SCOTT und MACDONALD (1953) bei subcutaner Applikation der Larven die Mehrzahl nach 4 - 6 Tagen in der Pleurahöhle nachweisen konnten. Die weitere Entwicklung verläuft in der Baumwollratte in der folgenden Weise: etwa 8 - 10 Tage nach Erreichen der Pleurahöhle lassen die metazyklischen Larven (Larven III) die 3. Häutung zur Larve IV und diese nach weiteren 2 Wochen (ca. 24 Tage p.i.) eine 4. Häutung zu den Präadulten erkennen (SCOTT, MACDONALD und Terman, 1951). Von nun an setzt ein starkes Wachstum, vor allem der weiblichen Filarien ein, die am Ende der Präpatenz eine Länge von 6,0 - 6,5 cm, gegenüber 2,0 - 2,5 cm der Männchen, erreicht haben. Im weiteren Verlauf der Infektionen können diese Maße weit überschritten werden (10 - 12 cm). Die bei M. natalensis beobachteten Längen betragen 9 - 11 cm für weibliche bzw. etwa 2,2 cm für männliche Parasiten (LÄMMLER, SAUPE und HERZOG, 1968). Bei sehr starkem Befall bleiben die weiblichen Adulten deutlich kleiner, wohingegen die Männchen vom Befallsgrad nicht so ausgeprägt beeinflußt werden.

2. Wirtsreaktion der Mastomys natalensis

Die Reaktionen der M. natalensis auf die L. carinii - Infektion sind im Institut für Parasitologie und Parasitäre Krankheiten der Tiere der Justus Liebig-Universität Gießen seit 1968 vielfältig untersucht worden. Die Publikationen über das Albumin - Globulin - Verhältnis im Serum von M. natalensis im Verlauf einer Infektion (ZAHNER et al., 1970), das Auftreten präzipitierender Antikörper im Serum von M. natalensis bei der L. carinii - Infektion (ZAHNER et al.,

1970), sowie quantitative Verlaufskontrollen der Antikörper und Veränderungen der Milz (ZAHNER et al., 1970) beinhalten nur einen Teil dieser Versuche.

3. Blutbild bei der *Litomosoides carinii* - Infektion

Über das Blutbild der *M. natalensis* sowie dessen Veränderungen liegen keine quantitativen Untersuchungen vor. Lediglich HEITMANN (1971) hat die Morphologie der Knochenmark- und Blutzellen beschrieben. Bei der *L. carinii* - Infektion der Baumwollratte stellte WHARTON (1947) entsprechende Untersuchungen an. Danach bleibt das periphere Blutbild durch die Infektion im wesentlichen unbeeinflusst. Infizierte Tiere zeigen eine leichte relative Lymphozytose, Neutropenie und Eosinophilie. WAGNER (1956) bestätigte die Angaben von WHARTON. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch RHODE (1959), der das Blut bei weißen Ratten im Verlauf einer *L. carinii* - Infektion untersuchte. Dabei stiegen die eosinophilen Granulozyten nach der Infektion allmählich an, fielen ca. 45 Tage p.i. wieder etwas ab, um mit dem Auftreten der Mikrofilarien im Blut erneut anzusteigen. Die Leukozyten schwankten bei Kontrolltieren zwischen 9.000 und 15.400, bei den infizierten Tieren zwischen 8.000 und 15.000. Geringe Unterschiede zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren wurden in der Zahl der Erythrozyten gefunden. "Die sonstigen Blutuntersuchungsbefunde ließen keine Unterschiede zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren erkennen".

4. Blutbild bei anderen mit Filarien infizierten Tierarten

PACHECO (1970) infizierte Hamster (*Mesocricetus auratus*) und Gerbils (*Meriones unguiculatus*) mit *Dipetalonema viteae*. Eine maximale Eosinophilie im Blut war 2 Wochen p.i. nachweisbar, wobei die eosinophilen Granulozyten bei den *Meriones* stärker anstiegen als bei den Hamstern.

Bei der Dirofilaria immitis - Infektion des Hundes beobachteten POPESCO und MUNITU (1933) eine Eosinophilie bis 29 % (durchschnittlich 11 %), das Kernbild der Neutrophilen war nach rechts verschoben.

BALCH et al. (1957) konnten bei der gleichen Infektion keine signifikanten Veränderungen der Gesamtleukozytenzahl, der Erythrozytenzahl, des Hb-Gehaltes und des Differentialblutbildes feststellen. LIU, KRUSHNA und TASHJIAN (1966) fanden eine beschleunigte Blutsenkung bei einem mit Dirofilaria immitis infizierten Hund. Die anderen hämatologischen Daten waren nicht eindeutig. SNYDER, LIU und TASHJIAN (1967) untersuchten 30 infizierte Hunde und kamen zu folgendem Ergebnis: die Blutsenkung war beschleunigt, die Gesamtzahl der Leukozyten und der prozentuale Anteil der eosinophilen Granulozyten waren erhöht, der Hb-Gehalt dagegen erniedrigt. Die Differenzen im Hämoglobingehalt und in der Blutsenkung waren im t - Test nach Student mit $p < 0,05$ signifikant. Nur geringe Abweichungen ergaben sich aus dem Differentialblutbild. Das Infektionsdatum dieser Hunde war allerdings nicht bekannt. TULLOCH et al. (1970) verglichen bei der Dirofilaris immitis - Infektion des Hundes die Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei sechs verschiedenen Gruppen von infizierten und prophylaktisch mit Diaethylcarbamazin behandelten sowie nicht infizierten und behandelten und nicht infizierten, unbehandelten Tieren. Sie stellten dabei zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen in der Leukozytenzahl, im Prozentsatz der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, der Lymphozyten, im Hb - Gehalt und im Hämatokrit fest, maßten ihnen jedoch keine biologische Bedeutung bei.

Bei der Filariose der Pferde wies YAKIMOFF (1915) ab und zu Myelozyten nach, ebenso konnte er Plasmazellen beobachten (Zit. nach Meyer, 1929). WIRTH (1950) berichtete, daß bei der europäischen Mikrofilariose der Pferde (Filaria papillosa) analog den Verhältnissen der Filaria labiato papillosa beim Somalirind (Croveri) das rote Blutbild ebenso wie die Zahl der Leukozyten unverändert ist. Die eosinophilen Granulozyten waren auf etwa 8 % angestiegen, mitunter schienen auch die Lymphozyten auf Kosten der neutrophilen Granulozyten

vermehrt zu sein. BILLET und FAYET stellten bei der Filariose des Aufhängebandes der Fessel (Filaria reticulata) eine Eosinophilie bis 28 % fest (Zit. nach Wirth, 1956). BERTA und SZABÓ (1960) konnten dagegen bei mit Parafilaria multipapillosa infizierten Pferden keine Vermehrung der eosinophilen Granulozyten beobachten.

5. Blutbild bei mit Filarien infizierten Menschen

Die in der gesichteten Literatur gefundenen Angaben über hämatologische Daten bei den verschiedenen Filariosen des Menschen beziehen sich in der Hauptsache auf die Gesamtleukozytenzahl und den Grad der Eosinophilie.

a. Wuchereria bancrofti und Brugia malayi

REMLINGER (1902) berichtete über 2 Fälle von Chylurie mit 70 - 75 % eosinophilen Granulozyten. WURTZ und THIROUX (1905) stellten eine "leucocytose intense" mit einem Eosinophilenanteil bis 12 % fest (zit. nach Gaillard, 1955). Nach FÜLLEBORN (1929) liegt der mittlere Prozentsatz der Eosinophilie aus Angaben verschiedener Autoren bei 70 - 75 %. Er konstatiert auch, daß die Werte in verschiedenen Landstrichen verschieden hoch sind und Angehörige der weißen Rasse in der Regel einen viel höheren Wert aufzuweisen haben als Afrikaner oder Asiaten. CHEVALIER und DESMONTS (1938) sind der Ansicht, daß die Filarien, obwohl sie im Blut leben und von einer starken Eosinophilie begleitet werden, nicht Ursache einer Anämie sind. NAPIER, DAS GUPTA und RAO (1940) untersuchten das Sternalmark von 53 mit W. bancrofti infizierten Personen und konnten weder Anzeichen einer Anämie, noch sonstige Veränderungen in der prozentualen Verteilung der Knochenmarkzellen finden. WARTMANN (1947) gibt für amerikanische Soldaten im Südpazifik im Durchschnitt 9.000 Leukozyten und 850 eosinophile Granulozyten/mm³ Blut bei der Hälfte bis 2/3 der erkrankten Soldaten an. Die Blutsenkung war unverändert. FRIESS, PIERROU und SEGALIN (1953) fanden bei aus

Indochina zurückkehrenden Soldaten, die mit B. malayi infiziert waren, Leukozytenzahlen von 20.000 - 77.400 / mm³ und in einem Fall eine Eosinophilie von 85 %. Das absolute Maximum waren 61.900 eosinophile Granulozyten / mm³. OTTO, JACHOWSKI und WHARTON (1953) beobachteten in Samoa durchschnittlich 960 (450 - 3.100) eosinophile Granulozyten / mm³ Blut.

Während DODIN und ROGÉ (1955) keine bemerkenswerte Beschleunigung der Blutsenkung bei W. bancrofti infizierten Patienten feststellten, beobachteten JAYEWARDENE, ISMAIL und WIJAYARATNAM (1965) bei gleichartig infizierten Personen eine beschleunigte Blutsenkung und erhöhte Anteile eosinophiler Granulozyten.

b. Onchocerca volvulus

MARILL und ALCAY (1945) untersuchten das Blut und das Knochenmark von 59 Patienten, die mit Onchocerca volvulus befallen waren. Sie fanden im Blut keine Veränderungen in der Anzahl der Erythrozyten, aber eine Erhöhung der Leukozytenzahlen. Im Differentialblutbild zeigte sich ein starker Abfall der neutrophilen sowie ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten auf 26,81 %. Diese Veränderungen spiegeln sich im Knochenmark nicht wieder. Bei mehreren Tausend Patienten fand RUIZ REYES (1951) eine Eosinophilie zwischen 20 und 45 %. Höchstwerte lagen bei 70 %. Nach BONNIN und MORETTI (1952) übersteigt die Eosinophilie bei der Onchozerkose manchmal 50 %.

c. Loa loa und Acanthocheilonema perstans

Nach STEFANOPOULO (1949) werden bei Infektionen des Menschen mit Loa loa meistens zwischen 10.000 und 15.000, gelegentlich über 40.000 Leukozyten / mm³ Blut gefunden. Der Prozentsatz der eosinophilen Granulozyten variiert von 15 bis 30 %. 60 - 80 % sind nach seiner Ansicht zweifelsohne selten. Die Zahl der Leukozyten ist nicht nur individuell verschieden, sondern auch abhängig vom Alter des Patienten und der Zeit der Untersuchung. Bei 300 Personen mit einer

Doppelinfektion von Acanthocheilonema perstans und Loa loa in Gabun fand GALLIARD (1955) durchschnittlich eine Eosinophilie von 30 %. Andererseits hatten Personen, die mit Acanthocheilonema allein infiziert waren, eine solche von 40 % erreicht. BONNIN und MORETTI (1952) geben für Loa loa 20 - 70 %, manchmal 90 % eosinophile Granulozyten an, machen jedoch für Acanthocheilonema keine genauen Angaben. BAKER et al. (1967) untersuchten 82 Afrikaner und beobachteten 500 und mehr eosinophile Granulozyten / mm³. Bei neun Patienten bestand trotz nachgewiesenem A. perstans - Befall keine Eosinophilie.

d. Dracunculus medinensis

Nach BONNIN und MORETTI (1952) verursacht der Medinawurm ebenfalls eine starke Eosinophilie. Sie zitieren einen Wert von 48 % nach Remlinger.

II. Zur Chemotherapie

Die Filariosen des Menschen wurden bereits am Anfang dieses Jahrhunderts mit allerdings nur wenig wirksamen Medikamenten chemotherapeutisch behandelt.

Erst durch die Einführung geeigneter Filarien - Modellinfektionen an Laboratoriumstieren war es möglich, umfangreiche Prüfungen zur Entwicklung neuer filaricider Substanzen durchzuführen. Hierbei hat vor allem die L. carinii - Infektion der Baumwollratte Bedeutung erlangt, an welcher HEWITT et al. (1947) schließlich die filaricide Wirkung von Diaethylcarbamazin entdeckten. Eine große Anzahl weiterer Präparate aus verschiedenen Substanzklassen, wie Arsen- und Antimonverbindungen sowie nichtmetallische Substanzen, zeigten an der L. carinii - Infektion der Baumwollratte filaricide Wirksamkeit. Sie fanden jedoch in der Therapie der menschlichen Filariosen keine allgemeine Anwendung, da sie sich entweder als zu toxisch oder nur unbefriedigend wirksam erwiesen.

1. Zur Wirkung von Diaethylcarbamazin

Im Verlauf der nach der Entdeckung des Diaethylcarbamazin (DEC) einsetzenden, sehr umfangreichen Feldversuche wurde festgestellt, daß sich Diaethylcarbamazin gegen die verschiedenen Filarienarten in Bezug auf seine mikro- und makrofilariciden Eigenschaften unterschiedlich verhält. Übersichten über die Ergebnisse dieser Untersuchungen geben WAGNER (1956) und HAWKING (1963 und 1966). Diaethylcarbamazin verursacht durch seine mikrofilaricide Wirkung einen rapiden Abfall der Mikrofilarien von W. bancrofti, B. malayi, O. volvolus und L. loa im Blut bzw. in der Haut, wohingegen die Mikrofilarien von A. perstans gegen Diaethylcarbamazin sehr resistent und anscheinend nur durch mehrmalige Behandlungen (STEFANOPOULO, 1949) zu beeinflussen sind. Ein abtötender Effekt von Diaethylcarbamazin auf Makrofilarien ist bei den einzelnen Filarienarten umstritten. Nach HAWKING (1966) tötet Diaethylcarbamazin zwar die adulten Würmer von L. loa, W. bancrofti und B. malayi, aber nicht die von O. volvolus, ab. Einen geringen sterilisierenden Effekt auf die Adulten von A. perstans hält HAWKING für möglich. Ebenso wie die meisten beim Menschen vorhandenen Mikrofilarien werden auch die von Dirofilaria immitis des Hundes durch Diaethylcarbamazin reduziert, wie aus den Versuchen von ALLEY, 1950; PURCHASE, 1950; VAUGHAN, 1952; REEVES, 1952; SAN AGUSTIN, 1954; BICKNELL et al., 1956; NAKABAYASHI, 1959; KUME, 1967 und 1970 u. a. hervorgeht. Adulte D. immitis werden dagegen nicht beeinflußt (HAWKING, 1966; KUME, 1967 u. 1970). SINGH (1962) konnte bei 2 Hunden allerdings weder eine Wirkung auf Mikrofilarien noch gegen Adulte von Dirofilaria repens beobachten.

Die Wirkung auf Onchocercen des Pferdes wird unterschiedlich beurteilt. MAZOTTI (1953) konnte die Mikrofilarien nicht beeinflussen, während THOMAS (1963) die Mikrofilarien einer Onchocerca sp. erfolgreich behandeln konnte. Dies gelang nicht bei Setaria equina. Nach SASAKI, SATO und SANO (1957) waren die Mikrofilarien von Onchocerca cervicalis nur gering beeinflufßbar, während gegen Mikrofilarien

von S. equina eine bessere Wirkung erzielt werden konnte. Diaethylcarbamazin zeigte sich auch wirksam gegen die Mikrofilarien von O. armillata (PATNAIK, 1962), und O. gutturosa (THIENPONT und BICHE, 1957).

Die Wirkungsweise von Diaethylcarbamazin wurde ausführlich von HAWKING, SEWELL und THURSTON (1950) an Baumwollratten untersucht. Eine Zusammenfassung dieser und anderer Arbeiten gibt HAWKING (1963 und 1966). Werden Baumwollratten 80 mg/kg Kgw. Diaethylcarbamazin i. v. verabreicht, so verschwinden 80 % der Mikrofilarien innerhalb einer Minute aus dem Blut. Mit der Reduktion der Mikrofilarien im Blut werden sie parallel dazu hauptsächlich in der Leber und in geringem Maße in der Milz und im Knochenmark angereichert, wo sie von Zellen des RES innerhalb 18 Stunden phagozytiert werden. Diesen Vorgang konnte TAYLER (1960) in vivo in der Baumwollratte verfolgen. Über ähnliche Befunde einer schnellen Eliminierung der Mikrofilarien aus dem Blut und deren Anreicherung in der Leber nach Diaethylcarbamazin - Behandlung wird von SCHARDEIN, LUCAS und DICKERSON (1968) bei mit L. carinii infizierten Gerbils und von NAKABAYASHI (1959) bei mit D. immitis infizierten Hunden berichtet. NAKABAYASHI (1959) konnte allerdings nur bei Anwendung von Diaethylcarbamazin zitat, nicht aber von Diaethylcarbamazinhydrochlorid eine Wirkung feststellen. Nach HAWKING (1950) werden die Mikrofilarien im Gefolge einer Diaethylcarbamazin - Therapie durch Makrophagen nicht im peripheren Blut, sondern in der Leber phagozytiert. Durch intrapleurale Injektion von Diaethylcarbamazin ließen sich die Mikrofilarien bei infizierten Baumwollratten in der Pleurahöhle nicht beeinflussen. In vitro tötet das Medikament die Mikrofilarien ebenfalls nicht ab (HAWKING, 1950).

Die adulten Würmer von L. carinii werden in der Baumwollratte durch eine Diaethylcarbamazin - Behandlung nicht oder nur wenig beeinflusst (HEWITT et al., 1948; HAWKING, 1950 und 1966).

Diaethylcarbamazin gilt bei schneller Ausscheidung (BANGHAM, 1955) als ein bemerkenswert sicheres Medikament mit geringer

akuter Toxizität. Chronische Toxizität tritt nach HAWKING (1966) bei Laboratoriumstieren nicht auf. Beim nicht infizierten Menschen können 10 - 20 mg/kg Kgw. p.o. u.U. Anorexie, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit verursachen.

Die Wirkung von Diaethylcarbamazin gegen L. carinii in M. natalensis haben LÄMMLER, HERZOG und SCHÜTZE (1971) untersucht. Danach führen Dosen von 5 x 25 bis 5 x 100 mg/kg Kgw. an aufeinanderfolgenden Tagen zu einer rapiden Reduktion der Mikrofilarien im peripheren Blut um mehr als 90 % schon während der Therapie. Nach Absetzen der Medikation stieg allerdings die Anzahl der Mikrofilarien pro mm³ Blut innerhalb von 14 Tagen fast wieder auf den Ausgangswert an. Eine Wirkung auf die adulten Würmer war auch hier nicht zu beobachten.

2. Zur Wirkung von HOE 258 V

Das Präparat HOE 258 V (HOE 33 258 - trihydrochlorid + 0,5 % Lidocain), dessen filaricide Wirksamkeit zuerst LÄMMLER 1964 beobachtete, wurde eingehend von LÄMMLER und RAETHER (1968) sowie von RAETHER und LÄMMLER (1971) an der L. carinii - Infektion der Baumwollratte und von LÄMMLER, HERZOG und SCHÜTZE (1971) an der M. natalensis geprüft.

In diesen Versuchen erwies sich HOE 258 V als eine hervorragend wirksame, mikrofilaricide Substanz, die dosisabhängig zu einer Reduktion der Mikrofilarien im peripheren Blut über einen längeren Zeitraum als nach einer Diaethylcarbamazin - Behandlung führt. Bei höheren Dosen konnte ein deutlicher, aber nicht regelmäßiger Effekt auf die weiblichen Makrofilarien beobachtet werden.

3. Zur Wirkung von Suramin

Nachdem sich Suramin in den Untersuchungen von VAN HOOFF et al. (1947) als wirksam gegen Onchocerca - Infektionen erwiesen hatte,

wurde es wiederholt gegen diese Erkrankung eingesetzt, allerdings in wesentlich geringerem Ausmaß als Diaethylcarbamazin. Während Suramin auf der einen Seite mit gutem Erfolg angewandt wurde, fand es andererseits auf Grund seiner manchmal fatalen Nebenwirkungen auch strikte Ablehnung (ASHBURN, BURCH und BRADY, 1949; BURCH und ASHBURN, 1951; SARKIES, 1952; IKEJIANI, 1954; COLBOURNE, 1954; NELSON, 1955; SATTI und KIRK, 1957; BUDDEN, 1956; DUKE, 1968; u. a.).

Suramin wirkt bei den menschlichen Filariosen vornehmlich gegen die adulten Würmer von Onchocerca volvolus und hat keinen taxierbaren abtötenden Effekt auf Adulte von W. bancrofti, L. loa und A. perstans (HAWKING, 1963 und 1966).

Hinweise auf eine Anwendung dieses Medikaments gegen Filarieninfektionen bei Haustieren oder Laboratoriumstieren wurden außer bei Baumwollratten und M. natalensis nicht gefunden. In Baumwollratten zeigte Suramin gegen adulte L. carinii keine oder eine nur schwer abschätzbare Wirkung (HAWKING, 1963 und 1966). WAGNER (1956) konnte nur für einen Teil der weiblichen Würmer einen abtötenden Effekt beobachten, der auch erst bei recht hohen Dosen, 50 und 100 mg/kg Kgw. i. p., die über eine längere Zeit 10 mal verabreicht wurden, eintrat.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen fanden LÄMMLER, HERZOG und SCHÜTZE (1971), daß Suramin die adulten L. carinii in M. natalensis schon nach einer Dosierung von 5 x 40 mg/kg Kgw. subcutan innerhalb 6 - 8 Wochen abtötet. Mit diesem makrofilariciden Effekt war eine Reduktion der Mikrofilarien im peripheren Blut von über 95 % 100 Tage nach Behandlungsbeginn verbunden.

Die chemotherapeutische Breite von Suramin ist allerdings nicht sehr günstig. Nach HAWKING (1963) besitzt das Präparat bei Tieren eine toxische Wirkung hauptsächlich auf die Nieren, doch kann es auch zu Hämorrhagien und degenerativen Veränderungen in der Leber, Lunge und im Zentralnervensystem kommen. Suramin akkumuliert im

Blut bei wiederholten Dosen durch seine Fähigkeit sich mit Plasmaproteinen zu verbinden. Beim Menschen können Sofortreaktionen wie Nausea, Erbrechen, seltener Kreislaufkollaps und Ohnmacht auftreten. Danach kann es zu Photophobie, Tränenfluß, Fieber und papulösen Hautausschlägen kommen, woran sich u.U. Albuminurie und eine akute Nephritis anschließen.

4. Zur Wirkung der Kombination von Suramin und Diaethylcarbamazin

Der kombinierten Therapie von Suramin und Diaethylcarbamazin liegt der Gedanke zugrunde, die später einsetzende makrofilaricide Wirkung von Suramin mit der schnellen Reduktion der Mikrofilarien zu verbinden, die eine Diaethylcarbamazin - Behandlung zur Folge hat. Diese Behandlungsweise wurde beim Menschen gegen die Onchozerkose verschiedentlich angewandt (BURCH und ASHBURN, 1951; HUTTON, 1954; IKEJIANI, 1954; CHERRY, 1960; u.a.). BURCH und ASHBURN (1951) konnten allerdings keine Unterschiede im Behandlungserfolg im Vergleich zur Anwendung von Suramin allein beobachten. IKEJIANI (1954) weist auf geringe Rezidive nach solchen kombinierten Behandlungen hin. CHERRY (1959) bezeichnet den Erfolg gegenüber einer Behandlung mit Suramin allein als besser und hält einen synergistischen Effekt für möglich.

Bei der L. carinii infizierten M. natalensis konnten LÄMMLER, HERZOG und SCHÜTZE (1971) nach Anwendung von Suramin und eines dem Diaethylcarbamazin analogen Präparates (HOE 28637a) eine schnelle und nach einem erneuten, nur flüchtigen Anstieg, eine dauerhafte Reduktion der Mikrofilarien im peripheren Blut sowie eine Abtötung aller Makrofilarien erreichen.

III. Veränderungen des Blutbildes nach der Chemotherapie

Bei *W. bancrofti* infizierten Personen stellten OTTO, JACHOWSKI und WHARTON (1953) nach der Behandlung mit Diaethylcarbamazin innerhalb von 15 Tagen einen Anstieg der eosinophilen Granulozyten auf bis zu sechsfach höhere Werte als vor der Behandlung fest. Ebenfalls einen Anstieg, nach vorübergehendem Abfall am ersten Tag nach der Behandlung, beobachtete GALLIARD (1955). Als bemerkenswertere Reaktion führt er die Umkehrung des Blutbildes durch einen Anstieg des prozentualen Anteils der Granulozyten an. Von einer Zunahme der eosinophilen Granulozyten nach Behandlung mit Diaethylcarbamazin sowie einer Normalisierung der Blutsenkung berichteten DODIN und ROGÉ (1955). Nach DODIN et al. (1965) war das Auftreten von Antikörpern nach der Behandlung mit einer Eosinophilie verbunden. Zum gleichen Ergebnis wie DODIN und ROGÉ in Bezug auf die Blutsenkung kamen auch JAYEWARDENE, ISMAIL und WIJAYARATNAM (1965).

Bei der Behandlung der Onchozerkose mit Diaethylcarbamazin kam es in den Untersuchungen von RUIZ REYES (1951), MARTINEZ BÁEZ und PENA (1952) und MONEY (1960) zunächst zu einem Abfall der eosinophilen Granulozyten mit einem anschließenden Anstieg über den Wert vor der Behandlung (MARTINEZ BÁEZ und PENA, 1952). Gleichzeitig mit dem Abfall der Eosinophilen beobachtete RUIZ REYES einen Anstieg der Leukozyten, der bei Patienten mit stark positiven Hautbiopsien und entsprechend stärkeren allergischen Reaktionen größer war als bei schwach positiven Patienten. Eine Leukozytose und einen Anstieg der eosinophilen Granulozyten nach der Behandlung beschrieben auch ADAMS und WOODRUFF (1953) sowie WOODRUFF (1958). CHARTRES (1955) konnte den Verlauf der Heilung einer *Onchocerca* - Infektion nach der Behandlung mit Suramin an sich selbst an Hand der abnehmenden Eosinophilie beobachten. Über das gleiche Ergebnis berichtete HUTTON (1952) nach Behandlung mit Suramin + Diaethyl-

carbamazin. In dem beschriebenen Fall waren jedoch die Erregernachweise negativ geblieben. Die Diagnose wurde an Hand der klinischen Symptome und der allergischen Reaktion im Gefolge einer Behandlung mit Diaethylcarbamazin gestellt.

Bei der L. loa - Infektion kommt es nach der Behandlung mit Diaethylcarbamazin ebenfalls zu einem Anstieg der eosinophilen Granulozyten und Leukozyten (BRYGOO, 1949; SCHNEIDER, 1950; GALLIARD und LARIVIÈRE, 1953).

Als allergisch bezeichnete Reaktionen können nach der Diaethylcarbamazin - Behandlung sowohl beim Menschen als auch bei Tieren beobachtet werden. Ihre allergische Genese wird allerdings von manchen Autoren auch bestritten (SALAZAR MALLÉN et al., 1962 u. a.). Derartige Reaktionen, die bei der Therapie mit Diaethylcarbamazin schon nach der ersten Behandlung auftreten können, sind um so stärker, je wirkungsvoller das Medikament die Mikrofilarien reduziert und die Adulten beeinflußt. Bei Infektionen mit A. perstans und Mansonella ozzardi, die auf eine Diaethylcarbamazin - Behandlung nicht ansprechen, wurden diese Reaktionen nicht beobachtet (GOBLE, 1964). Im Gegensatz zu diesen, bei der Anwendung von Diaethylcarbamazin unmittelbar nach der Behandlung auftretenden Nebenerscheinungen, treten bei der Behandlung der Onchozerkose mit Suramin gleichartige Symptome erst nach der 4. oder 5. Dosis, das heißt 4 - 5 Wochen nach Behandlungsbeginn auf.

Analoge Reaktionen auf die Behandlung Onchocerca infizierter Pferde mit Diaethylcarbamazin beobachteten THOMAS (1963) sowie MAZZOTTI (1953), der bei 5 behandelten Tieren allerdings nur bei einem stark infizierten Tier einen leichten papulösen Hautausschlag feststellen konnte. Von Nebenwirkungen und sogar Todesfällen nach Diaethylcarbamazin - Behandlung bei Hunden, die mit D. immitis infiziert waren, berichten u. a. SAN AGUSTIN (1954); BICKNELL et al. (1956); KUME, 1970.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material und Methode

1. Zucht und Haltung von Endwirt und Zwischenwirt

Als Versuchstiere fanden konventionell gezüchtete Masomys natalensis (Smith, 1834), Stamm GRA Gießen, Verwendung (SCHÜTZE, unveröffentlicht).

Die Haltung der Tiere erfolgte in mit Hobelspänen eingestreuten MAKROLON - Käfigen (Typ II) in Räumen, die in den kalten Jahreszeiten geheizt, aber nicht klimatisiert waren. Als Futter, das regelmäßig mittags verabreicht wurde, erhielten die Mastomys ein Mischfutter folgender Zusammensetzung:

Weizen:	3,0 kg	Hühnervollkorn:	2,0 kg
Gerste:	3,0 kg	Garnelen:	0,5 kg
Mais:	2,5 kg	Sonnenblumen-	
Hafer:	9,0 kg	kerne:	2,5 kg

Trinkwasser wurde ad libitum gegeben. Die Käfigreinigung erfolgte zweimal wöchentlich.

Als Zwischenwirt für Litomosoides carinii diente Ornithonyssus (= Bdellonyssus - Liponyssus) bacoti. Die Milben wurden bei einer gleichbleibenden Temperatur von 28⁰ C und bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 70 - 90 % gezüchtet. Als Zuchtgefäße wurden Glaszylinder benutzt, die mit einer ca. 5 cm hohen Schicht aus Hobelspänen und Watte belegt waren. Zur Fütterung dienten Baby - Mäuse.

2. Infektion von Zwischenwirt und Endwirt

Zur Infektion des Zwischenwirtes wurden mikrofilarien-positive Baumwollratten zweimal wöchentlich 20 Std. lang in die Glaszylinder eingesetzt und anschließend in einen Drahtkäfig über das Milben - zuchtgefäß gehängt, damit die den Ratten anhaftenden Milben nach dem Saugakt in den Glaszylinder zurückfallen konnten.

Die Infektion des Endwirtes erfolgte 14 Tage nach Infektion der Milbenpopulation durch ebenfalls 20-stündiges Einsetzen von ca. 4 Wochen alten M. natalensis. Je nach Größe der Milbenpopulation konnten in einem Gefäß 4 - 10 Tiere infiziert werden. Nach stattgefundener Infektion wurden die Mastomys ebenfalls in Drahtkäfigen über die Glaszylinder gehängt. Nach weiteren 20 Stunden wurden die Tiere mit Xylol besprüht, um den Rest der Milben zu entfernen. Für die Untersuchungen im Zusammenhang mit der Chemotherapie wurden aus den Routineinfektionen des Institutes positive Tiere ausgewählt. Dazu wurde 59 Tage p.i. ein aus der Schwanzspitze gewonnener Blutstropfen im Nativpräparat auf Mikrofilarien untersucht und die positiven Tiere nach Geschlechtern getrennt. Die Verlaufskontrollen begannen in diesen Fällen 64 Tage p.i..

3. Blutentnahme

Das Blut wurde zwischen 8⁰⁰ und 10⁰⁰ Uhr vor dem Füttern der Tiere mit Hilfe von Pasteur - Pipetten entnommen, die vorher zur Blutgerinnungshemmung mit LIQUEMIN - Lösung (5000 USP - E./ml.) benetzt worden waren. Die Entnahme erfolgte durch Punktion des retrobulbären Venenplexus im medialen Augenwinkel und betrug ca. 0,15 - 0,18 ml Blut pro Tier und Untersuchung. Das entnommene Blut wurde sofort in Eppendorf Reaktionsgefäße gefüllt, die mit VETREN (Heparin - Natrium) bestäubt waren, und von dort wieder umgehend in die Blutverdünnungspipetten aufgezogen bzw. in die vorbereiteten Lösungen zur Blutsenkung und Hb - Bestimmung (s. unten) pipettiert. Das Blut zur Anfertigung des Leukozytenkonzentrats wurde erst nach erfolgter Entnahme bei einer bestimmten Tierzahl weiter verarbeitet (s. 5 f).

4. Blutuntersuchung

Folgende Bestimmungen wurden durchgeführt.

- a. Mikrofilarien / mm³ (MF)
- b. Erythrozyten / mm³ (ER)

- c. Hämoglobinbestimmung in g% (HB)
- d. Blutsenkung (SK)
- e. Leukozyten / mm³ (LE)
- f. Differentialblutbild

Im einzelnen fanden folgende Methoden Anwendung:

Zu a.

Die Anzahl der Mikrofilarien wurde in der Zählkammer nach FUCHS - ROSENTHAL nach der Methode von RAETHER und MEYERHÖFER (1967) bestimmt. Diese wurde dahingehend abgeändert, daß zur Füllung der Zählkammern die gleiche Pipette Verwendung fand, mit der auch die BÜRKER - Kammer zur Leukozytenzählung gefüllt wurde, d.h. anstatt der sonst üblichen Fuchsin - Färbung fand Gentianaviolett Anwendung. Die Mikrofilarien waren dabei dunkel angefärbt, somit deutlich zu erkennen und auszuzählen.

Zu b.

Die Erythrozytenzahl / mm³ wurde nach Verdünnung des Blutes mit HAYEMScher Lösung (1 : 200) in der Zählkammer nach BÜRKER ermittelt (HALLMANN 1966).

Zu c.

Die Hämoglobinbestimmung erfolgte nach BETKE und SAVELSBERG (1950). Das Prinzip dieser Bestimmung ist eine Oxydation des Hämoglobin mit Kaliumferricyanid zu Hämitoglobin, das dann mittels Kaliumcyanid zu Hämoglobincyanid umgewandelt wird. Dieses stabile Hämoglobinderivat hat ein breites Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei 540 nm, das mit dem Photometer Eppendorf 1101 M (Fa. Netheler und Hinz GmbH, Hamburg) ausgewertet wurde. Die Ergebnisse liegen in g Hb / 100 ml Blut vor.

Zu d.

Zur Ermittlung der Blutsenkung wurde eine eigene Methode ent-

wickelt, die es gestattete, die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen mit einer geringen Menge Blut zu bestimmen. Dazu wurden sofort nach der Blutentnahme 0,05 ml heparinisiertes Blut mit einer Mikroliterpipette MARBURG in die vorbereiteten Eppendorf - Reaktionsgefäße pipettiert, die 0,016 ml 3,8 %ige Natriumzitratlösung enthielten. Anschließend wurde das Blut - Zitratgemisch gründlich vermischt und in eine YANKEE Mikroliterpipette (0,05 ml) (Fa. Clay - Adams, New York) bis zum Markierungsstrich aufgezogen. Die gefüllte Pipette wurde senkrecht in ein dafür angefertigtes Gestell aus Acrylglas eingesetzt und dabei gleichzeitig durch Eindrücken in eine mit Plastilin ausgekleidete Schiene abgedichtet. An einem an der Gestellwand angeklebten Millimeterpapierstreifen konnte die Senkstrecke abgelesen werden. Das Ablesen erfolgte nach 3, 6, 12 und 24 Stunden.

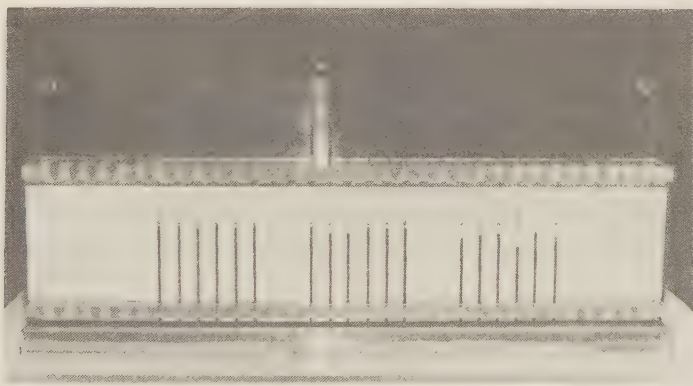


Abb. 1: Blutsenkung bei nicht infizierten, bei infizierten sowie bei infizierten und mit Suramin + Diaethylcarbamazin behandelten M. natalensis (24 Std.)

Zu e.

Zur Bestimmung der Leukozytenzahl wurde das Blut mit Hilfe einer Lösung aus 1,3 ml Eisessig und 1,3 ml 1%iger Gentianaviolett-lösung ad 100 ml Aqua dest. verdünnt und in der Zählkammer nach BÜRKER ausgezählt (HALLMANN, 1966).

Zu f.

Zur Herstellung der Blutausstriche wurde ein Leukozytenkonzentrat nach der Methode von HEITMANN, HORN und SCHNAPPAUF (1968) angefertigt, jedoch bei einer Hämolysedauer von 10 Minuten nur 0,1 ml Blut in 0,83 %iger $\text{NH}_4 \text{Cl}$ - Lösung verwendet. Um die zeitlich bedingten morphologischen Veränderungen der Zellen möglichst gering zu halten, wurden im Verlauf der Versuche jeweils nur 6 Tieren hintereinander die entsprechenden Blutmengen entnommen und die Ausstriche dann umgehend angefertigt. Die Färbung der Ausstriche erfolgte nach PAPPENHEIM.

Differenziert wurden 200 Zellen in

Neutrophile Granulozyten	(NG)	(Myelozyten, Stabkernige, Segmentkernige)
Eosinophile Granulozyten	(EG)	(Myelozyten, Stabkernige, Segmentkernige)
Kleine Lymphozyten	(KL)	
Große Lymphozyten	(GL)	
Monozyten	(MO)	

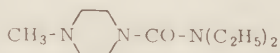
Auftretende Normoblasten wurden vermerkt.

Zur Differenzierung dienten die Ergebnisse von HEITMANN (1971) über die Morphologie der weißen Blutzellen bei der Mastomys natalensis als Grundlage.

5. Chemotherapie

In der vorliegenden Arbeit wurden die nachfolgend aufgeführten Chemotherapeutika verwendet:

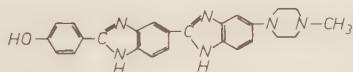
a. Diaethylcarbamazin (DEC)



1-Diäthylcarbamy-4-methylpiperazin-citrat -Diethylcarbamazin-
(HETRAZAN, BANOCIDE, NOTEZINE, CARICIDE, CARBILAZINE u. a.)

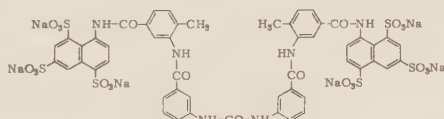
wurde den Tieren in wässriger Lösung in einer täglichen Dosis von 100 mg/kg Kgw. per os an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

b. HOE 258 V



Das Präparat enthält den Wirkstoff 2- [2-(4-Hydroxyphenyl)-6-benzimidazolyl] -6-(1-methyl-4-piperazyl)-benzimidazol-trihydrochlorid (Präparat 33258 "Hoechst") mit einem Zusatz von 0,5 % Lidocain. Es wurde in wässriger Lösung in einer täglichen Dosis von 10 mg/kg Kgw. subcutan an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

c. Suramin (SUR)



Das Präparat, ein symmetrischer Harnstoff aus m-Aminobenzoyl-m-amino-p-toluol-l-naphtylamin-4, 6, 8, -trisulfonsaurem Natrium (GERMANIN, BAYER 205, ANTRYPOL, MORANYL, u.a.) wurde in einer Dosierung von 40 mg/kg Kgw. subcutan an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

d. Suramin + Diaethylcarbamazin

Bei der kombinierten Anwendung von Suramin + Diaethylcarbamazin wurden die Präparate in den gleichen Dosierungen und Behandlungsschemata wie unter a und c verabreicht, wobei die Diaethylcarbamazin - Behandlung am 16. Tag nach Beginn der Behandlung mit Suramin einsetzte.

6. Statistische Berechnungen

Um statistisch signifikante Unterschiede von Mittelwerten festzustellen, wurde ein Vergleich der Mittelwerte (t - Test) durchgeführt.

Dazu mußten folgende Grundgrößen errechnet werden:

a. Mittelwert (arithmetisches Mittel)

Der Mittelwert ($\bar{x}$) errechnet sich aus der Summe der Einzelwerte ($\sum x_i$) dividiert durch die Anzahl n der Einzelwerte

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

b. Varianz

Die Varianz s^2 als mittlere quadratische Streuung ist der Quotient aus der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen den Einzelwerten x_i und dem Mittelwert $\bar{x}$ und der Freiheitsgrade $F G = n - 1$ der jeweiligen Gruppe.

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

c. Standardabweichung

Die Standardabweichung ist die Quadratwurzel der Varianz s^2 .

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

d. Vergleich der Mittelwerte

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und die Anzahl der Einzelwerte der jeweils zu vergleichenden Gruppen wurden in einen vorprogrammierten Computer (Olivetti P 203) eingegeben und der Vergleich der Mittelwerte nach folgender Gleichung durchgeführt.

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

$\bar{x}_1$ bzw. $\bar{x}_2$: Mittelwert der 1. bzw. der zweiten Gruppe

s_1^2 bzw. s_2^2 : Varianzen der 1. bzw. der zweiten Gruppe

n_1 bzw. n_2 : Anzahl der Einzelwerte der 1. bzw. der zweiten Gruppe

Freiheitsgrad $FG = n_1 + n_2 - 2$

In der Beurteilung der Ergebnisse der statistischen Auswertung wurde angesehen als

nicht signifikant, wenn	$p > 0,05$
leicht signifikant, wenn	$0,01 < p < 0,05$
signifikant, wenn	$0,001 < p < 0,01$
hoch signifikant, wenn	$p < 0,001$ war.

Statistisch verglichen wurden jeweils zu den Negativ-Kontrollen (nicht infiziert, unbehandelt)

- a. die Kontrollen (infiziert, unbehandelt),
- b. alle infizierten und behandelten Gruppen.

Im einzelnen wurden statistisch verglichen (s. auch Tab. 1) bis 177 Tage p.i.:

- a. Leukozyten
- b. Erythrozyten
- c. Hämoglobin
- d. Blutsenkung (24 Std.)
- e. Differentialblutbild

In den Abbildungen wurden die Ergebnisse der Berechnungen wie folgt dargestellt:

Nicht signifikant	-	kein Zeichen
leicht signifikant	-	0

signifikant
hoch signifikant

-
-
•
•

Die Standardabweichungen wurden übersichtshalber nur in die Abbildungen für die nicht infizierten Kontrolltiere eingezeichnet.

7. Gruppeneinteilung

Die vorgesehenen Blutuntersuchungen hätten pro Tier und Untersuchung eine Mindestmenge von ca. 0,25 ml Blut erfordert, was eine tatsächliche durchschnittliche Blutentnahme von ca. 0,28 ml bedeutet hätte. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Literatur über wiederholte Blutentnahmen bei Ratte und Maus (ISAACS, 1928; HAAM, 1931; FELDT u. SCHÄFER, 1938; SCHERMER, 1958) wurde diese Menge als zuviel erachtet und deswegen die Blutuntersuchungen bei allen Versuchen an 2 getrennten Tiergruppen durchgeführt (Gruppe A und Gruppe B). Die bei der jeweiligen Gruppe vorgenommenen Untersuchungen, der Zeitpunkt der Blutentnahmen und die Blutwerte, die zu den statistischen Untersuchungen herangezogen wurden, sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: Gruppeneinteilung und Untersuchungen

Gruppe	Untersuchungen	Blutentnahme Tage p. i.	Stat. Unters. (bis 177 Tg. p. i.)
Gruppe A	Mikrofilarien / mm ³	n + 1	Leukozyten
	Leukozyten / mm ³		Erythrozyten
	Erythrozyten / mm ³	n - 1	Differential-
	Differentialblutbild		blutbild
Gruppe B	Mikrofilarien / mm ³	n	Hämoglobin
	Leukozyten / mm ³		Blutsenkung
	Hämoglobin in g%		(Std.)
	Blutsenkung in mm / Std.		

Gruppe	Auz. d. Tiere ♂	Alter der Tiere bei Vers. beg. (Monate)	Zeitraum der Untersuchung in Tg. p. l.	Zeitpunkt der Be- handlung (Tg. p. l.)	Versuche [Bez. d. Abb.]
I	A 3 3	1	(-8 - 81)	---	Nicht infizierte Tiere
	B 3 3		(-8 - 80)	---	["Präpatenz" (n. inf.)]
II	A 3 3	3	(64 - 177)	---	Nicht infizierte Tiere
	B 3 3		(64 - 176)	---	[Neg. Kontrollen (nicht inf., unbeh.)]
III	A 4 4	1	(-8 - 81)	---	Infizierte Tiere, nicht behandelt
	B 6 6		(-8 - 80)	---	[Präpatenz, (inf.)]
IV	A 3 3	3	(64 - 177)	---	Infizierte Tiere, un- behandelt. [Kontrollen, (inf., unbeh.)]
	B 3 3		(64 - 176)	---	
V	A 4 4	3	(64 - 176)	73 - 77	Infiz. Tiere, mit DEC behan- delt. [Diaethylcarbarnazin 5 x 100 mg/kg p. o.]
	B 3 3		(64 - 177)	73 - 77	
VI	A 3 3	3	(64 - 177)	73 - 77	Infizierte Tiere, mit HOE 258 V behandelt, [HOE 258 V 5x10 mg/kg sc.]
	B 3 3		(64 - 176)	73 - 77	
VII	A 4 3	3	(64 - 228)	74 - 78	Infizierte Tiere, mit SUR behandelt. [Suramin 5x40 mg/kg sc.]
	B 4 3		(64 - 227)	74 - 78	
VIII	A - 6	3	(64 - 211)	76 - 80	Inf. Tiere, mit SUR u. DEC be- handelt. [SUR 5x40 mg/kg sc. DEC 5x100 mg/kg p. o.]
	B 3 3		(64 - 211)	92 - 96	
IX S.D	3 3	3	(0 - 69)	1 - 5 ¹¹ 16 - 20	Nicht infizierte Tiere, mit SUR und DEC behandelt
	3 3		(0 - 69)	1 - 5 ¹ 16 - 20	Nicht infizierte Tiere, mit Aqua dest. behandelt

Die Blutentnahme erfolgte zum jeweils gleichen Zeitpunkt wie bei den infizierten Gruppen III und IV.
Die Zahlen bedeuten Tage nach Versuchsbeginn.

8. Sektion

Zur Sektion wurden die Tiere mit Chloroform getötet und ihr Gewicht bestimmt. Nach Eröffnung der Pleura- und Peritonealhöhle wurden die Makrofilarien entnommen und ausgezählt sowie die Milz gewogen. Aus dem Enddarm gewonnene Kotballen wurden mit Hilfe der Kochsalz-Flotation auf Parasiteneier untersucht.

II. Ergebnisse

1. Blutbild bei nicht infizierten M. natalensis (Gruppen I u. II)

Die Untersuchungen des Blutbildes bei nicht infizierten Tieren erstreckten sich auf den Zeitraum zwischen 4 Wochen und ca. 9 Monaten nach der Geburt. Die zu diesen Untersuchungen gehörenden Abbildungen sind mit "Präpatenz (nicht, inf.)" und "Neg. Kontrollen (nicht inf., unbeh.)" bezeichnet.

Sektionsergebnisse (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Sektionsergebnisse der Gruppe I (86 Tage nach Versuchsbeginn) und der Gruppe II (183 Tage nach Versuchsbeginn)

Gruppe	Anz. Tiere	Anzahl Makrofilarien						relat. Milzgewicht	
		♀♀		♂♂		Gesamt		$\bar{x}$	s
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s		
I	A	6	-	-	-	-	-	0,14	0,00
	B	6	-	-	-	-	-	0,15	0,00
II	A	6	-	-	-	-	-	0,15	0,00
	B	6	-	-	-	-	-	0,19	0,00

Erythrozyten

Die durchschnittliche Anzahl der Erythrozyten belief sich am ersten Untersuchungstag auf 6,31 Mill./mm³ und stieg im Verlauf der Untersuchungen bis zu einem Alter der Mastomys von ca. 3 Monaten kontinuierlich an, wobei sie einen Wert von 8,25 Mill./mm³ erreichten. Dieser Wert wurde in etwa bis zum Ende der Untersuchungen mit geringen Schwankungen beibehalten (s. Abb. 2 u. 3).

Hämoglobingehalt

Zu Beginn der Untersuchungen betrug der Hb - Gehalt des Blutes 12,24 g%, stieg innerhalb der ersten 14 Tage auf 13,71 g% an, um 3 Wochen nach der ersten Untersuchung auf 13,05 g% abzufallen. Anschließend war ein allmählicher Anstieg bis zu einem Alter der Tiere von ca. 3 Monaten zu verzeichnen. Danach fiel der Hb - Gehalt leicht ab und blieb mit geringen Schwankungen auf gleicher Höhe bis zum Ende der Untersuchung mit einem durchschnittlichen Wert von ca. 14,5 g% (s. Abb. 2 u. 3).

Blutsenkung (24 Std.)

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, die bei der ersten Untersuchung einen Wert von 4,25 mm aufwies, verlangsamte sich etwa umgekehrt proportional zum Anstieg des Hämoglobingehaltes bis die Tiere knapp 3 Monate alt waren. Anschließend stieg sie geringgradig an und behielt in den letzten 2 Monaten der Untersuchung einen fast konstanten Wert von ca. 2,4 mm bei (s. Abb. 2 u. 3).

Leukozyten

Die Gesamtzahl der Leukozyten war während des Untersuchungszeitraumes den größten Schwankungen unterworfen. Die Leukozyten zeigten wie alle anderen untersuchten Werte eine geringe ansteigende Tendenz bei jugendlichen Tieren. Diese war bei Gruppe A mit dem

niedrigeren Ausgangswert ($5450 / \text{mm}^3$ gegenüber Gruppe B $6400 / \text{mm}^3$) etwas deutlicher. Ab einem Alter von ca. 3 Monaten blieben die durchschnittlichen Werte bei beiden Gruppen relativ gleichmäßig bei ca. $8000 / \text{mm}^3$ (s. Abb. 2 u. 3).

Differentialblutbild

Die Blutausstriche wurden in sämtlichen Versuchen von den Tieren der jeweiligen Gruppe A hergestellt. Aus den entsprechenden Abbildungen ist die zu dem Differentialblutbild gehörende Kurve der Gesamtleukozyten ersichtlich.

Kleine Lymphozyten

Der prozentuale Anteil der kleinen Lymphozyten am Differentialblutbild betrug bei der ersten Untersuchung 72,25 ‰ und fiel mit zunehmendem Alter der Tiere, bis er bei ca. 3,5 Monate alten Tieren einen Wert von knapp 60 ‰ erreicht hatte. Dieser Wert wurde bis zum Ende der Untersuchung in etwa beibehalten (s. Abb. 2 u. 3 und Tab. 4 u. 5).

Große Lymphozyten

Im Gegensatz zu den kleinen Lymphozyten veränderten die großen Lymphozyten ihren durchschnittlichen Wert nicht mit dem Altern der Tiere, sondern behielten ihren Anteil von ca. 9 ‰ bei. Allerdings trat 4 Wochen nach Beginn der Untersuchung ein Abfall auf ca. 5,1 ‰ ein (s. Abb. 2 u. 3 und Tab. 4 u. 5).

Monozyten

Der Wert für den Anteil der Monozyten am Differentialblutbild blieb während des gesamten Versuches unter 1 ‰ (s. Abb. 2 u. 3 und Tab. 4 u. 5).

Neutrophile Granulozyten

Die neutrophilen Granulozyten stiegen von einem Ausgangswert von ca. 18 % bis zu einem Alter der Tiere von ca. 3 Monaten in der aus der Abbildung ersichtlichen Weise auf 30,25 %. Im weiteren Versuchsverlauf hielt sich der Wert auf etwa 27 %, um bei der letzten Untersuchung auf 32,50 % anzusteigen.

Der Prozentsatz der Myelozyten blieb immer unter 1 %, ausgenommen ein einmaliger Anstieg auf 1,5 % am 53. Tage nach Versuchsbeginn. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt vermehrten sich auch die stabkernigen Granulozyten von bis dahin etwa 2 % auf ca. 4 % (max. Wert 5,85 %). Ab 100 Tage nach Versuchsbeginn bis Versuchsende lag der Wert wieder um 2,7 %, ausgenommen ein Anstieg auf 8,08 % 163 Tage nach Versuchsbeginn (s. Abb. 2 u. 3 und Tab. 4 u. 5).

Eosinophile Granulozyten

Der prozentuale Anteil der eosinophilen Granulozyten schwankte während des gesamten Versuchsverlaufs zwischen dem höchsten Wert von etwa 3,9 % (bei ca. 3 Monaten alten Tieren) und dem niedrigsten Wert von 1,4 % (bei ca. 4 Monaten alten Tieren) mit einem durchschnittlichen Wert von etwas über 2 %. Dieser Prozentsatz wurde beinahe ausschließlich von Myelozyten und stabkernigen Granulozyten gebildet, während segmentkernige nur selten beobachtet werden konnten (s. Abb. 2 u. 3 und Tab. 4 u. 5).

Basophile Granulozyten

Basophile Granulozyten wurden in keinem der differenzierten Ausstriche beobachtet. In den folgenden Abschnitten wird daher nicht mehr darauf eingegangen.

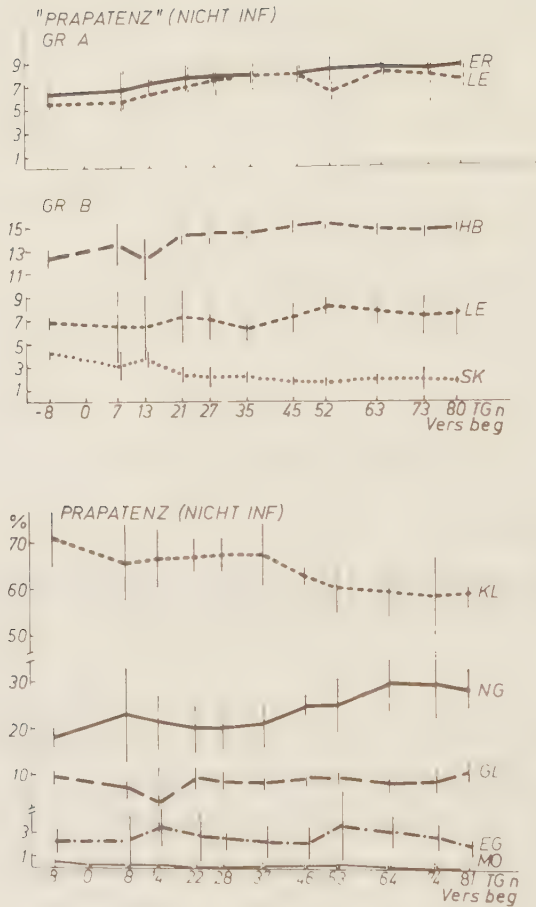


Abb. 2: Darstellung der Blutbefunde bei nicht infizierten, unbehandelten *M. natalensis* zwischen einem und vier Monaten nach der Geburt (Gruppe I)

Ein Teilstrich der Ordinate entspricht:

1 Mill. Erythrozyten / mm^3 , 1000 Leukozyten / mm^3 ,
1 g Hämoglobin / 100 ml Blut, 1 mm Blutsenkung / 24 Std.

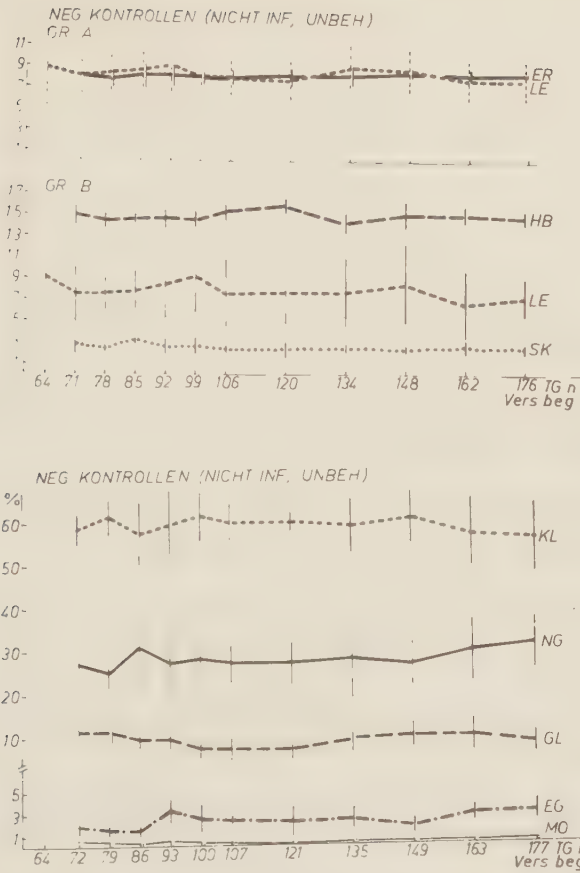


Abb. 3: Darstellung der Blutbefunde bei nicht infizierten, unbehandelten *M. natalensis* zwischen drei und sieben Monaten nach der Geburt (Gruppe II)

Vergleiche Abbildung 2

Tabelle 4: Differentialblutbild der Gruppe I

Tg.n. Vers. beg.	-8	8	14	22	28	37	46	53	64	74	81
Anzahl Tiere	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Lympho- zyten	$\bar{x}$	72,25	65,67	67,75	67,34	67,92	67,59	62,59	58,34	58,59	59,00
	s	4,23	8,46	6,36	4,19	3,92	6,72	3,20	6,35	5,72	4,60
	$\bar{x}$	9,50	7,83	5,15	9,17	8,92	8,75	8,92	9,83	8,50	11,34
	s	1,52	2,73	7,84	3,50	2,31	1,92	2,80	1,40	2,05	2,58
Neutrophile Granulozyten	$\bar{x}$	0,50	0,17	0,00	0,17	0,00	0,17	0,25	1,50	0,75	0,80
	s	0,63	0,41	0,00	0,26	0,00	0,41	0,26	1,41	0,69	1,20
	$\bar{x}$	2,83	2,83	1,92	1,67	1,67	1,92	2,17	5,83	5,75	4,92
	s	1,60	1,60	1,20	1,54	0,98	2,58	1,29	2,34	4,13	2,21
SEG. STAB. MY.	$\bar{x}$	12,17	20,83	20,67	18,50	18,84	19,09	23,50	18,25	23,75	24,00
	s	2,71	8,69	6,17	5,36	5,56	5,05	2,24	6,35	3,01	8,17
	$\bar{x}$	15,50	23,84	22,59	20,34	20,50	21,17	25,92	25,75	30,25	29,50
	s	4,69	9,67	5,69	5,26	4,71	5,74	1,24	5,37	6,04	7,52
Eosinophile Granulozyten	$\bar{x}$	1,08	0,91	1,25	1,08	0,83	0,92	0,61	2,75	2,58	1,17
	s	0,80	0,86	0,69	0,92	0,41	0,66	0,83	2,54	1,36	0,98
	$\bar{x}$	1,08	1,50	2,25	1,83	1,75	1,42	1,50	1,00	0,75	1,50
	s	0,66	1,45	1,13	1,25	0,69	0,86	1,00	0,63	1,17	0,55
SEG. STAB. MY.	$\bar{x}$	0,08	0,00	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17
	s	0,20	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,41
	$\bar{x}$	2,25	2,42	3,50	2,92	2,67	2,33	2,33	3,75	3,33	2,83
	s	1,08	2,24	1,67	2,11	0,82	1,44	1,40	3,08	1,40	1,08
Mono- zyten	$\bar{x}$	0,50	0,25	0,33	0,25	0,00	0,17	0,25	0,42	0,08	0,08
	s	0,45	0,42	0,41	0,41	0,00	0,26	0,41	0,37	0,20	0,41

Tg. n. Vers. beg.	72	79	86	93	100	107	121	135	149	163	177
Anzahl Tiere	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Lympho- zyten	$\bar{x}$	58,75	61,59	57,67	59,34	61,92	61,02	58,92	61,10	58,84	55,92
	s	3,65	4,12	7,27	8,27	5,12	4,18	2,12	6,35	6,24	8,37
	$\bar{x}$	11,58	11,50	9,67	9,50	7,50	7,00	9,50	10,30	10,25	8,08
	s	2,76	1,87	1,72	2,30	2,45	2,66	2,21	2,73	4,01	2,99
Neutrophile Granulozyten	$\bar{x}$	1,00	0,75	1,25	0,17	0,00	0,25	0,08	0,20	0,67	0,25
	s	1,05	0,41	0,93	0,41	0,00	0,28	0,20	0,28	0,98	0,41
	$\bar{x}$	7,08	4,75	6,75	4,75	2,00	2,92	2,60	2,92	2,60	3,92
	s	3,25	1,72	3,33	4,39	1,38	2,72	2,35	1,83	2,63	2,13
SEG. STAB. MY.	$\bar{x}$	19,25	19,75	23,09	22,25	26,00	25,75	24,41	25,75	24,00	28,34
	s	3,80	2,38	4,71	4,18	3,81	4,96	5,17	4,18	5,87	5,34
	$\bar{x}$	27,34	25,25	31,09	27,17	28,00	28,92	27,09	28,63	26,80	32,50
	s	4,44	3,66	7,52	6,52	4,50	4,96	5,17	8,57	5,44	5,02
Eosinophile Granulozyten	$\bar{x}$	1,00	0,75	0,83	1,67	1,08	0,75	0,83	0,92	0,80	1,42
	s	0,45	0,61	0,41	0,41	0,86	0,86	0,93	0,73	0,28	0,58
	$\bar{x}$	0,92	0,67	0,67	0,84	1,25	1,50	1,17	1,42	0,90	1,33
	s	0,66	0,52	0,41	1,50	0,61	0,75	0,75	0,73	0,55	0,98
SEG. STAB. MY.	$\bar{x}$	0,00	0,00	0,00	0,17	0,08	0,08	0,08	0,00	0,00	0,33
	s	0,00	0,00	0,00	0,41	0,20	0,20	0,20	0,00	0,00	0,52
	$\bar{x}$	1,92	1,42	1,50	3,33	2,42	2,33	2,08	2,42	1,70	3,08
	s	0,73	0,58	0,45	1,21	1,46	1,07	1,46	1,07	0,75	1,93
Mono- zyten	$\bar{x}$	0,42	0,25	0,08	0,67	0,17	0,17	0,00	0,42	0,10	0,42
	s	0,58	0,41	0,20	0,41	0,26	0,26	0,00	0,37	0,22	0,37

2. Blutbild bei infizierten, unbehandelten *M. natalensis* (Gruppen III und IV)

Die Untersuchungen erstreckten sich ebenfalls auf den Zeitraum zwischen ca. 4 Wochen und 9 Monaten nach der Geburt der Tiere. Die zu diesen Versuchen gehörenden Abbildungen sind mit "Präpatenz (inf.)" und "Kontrollen (inf., unbeh.)" bezeichnet.

Verlauf der Mikrofilariämie

Die ersten Mikrofilarien waren im Blut bei den Gruppen III A und III B (Präpatenz, inf.) am 53. bzw. 52. Tag p.i. zu beobachten. Ihre Anzahl pro mm^3 stieg im Durchschnitt der Tiere bei Gruppe III A bis zum 81. Tag p.i. auf 316, bei Gruppe III B (80 Tage p.i.) auf 266 / mm^3 . Bei den Gruppen IV B (Kontrollen inf., unbeh.) wurden bei der ersten Untersuchung annähernd gleich viele Mikrofilarien mm^3 Blut ausgezählt und zwar 273 für Gruppe A und 230 für Gruppe B. Der weitere Verlauf ist in den entsprechenden Abbildungen dargestellt. Der maximale Wert betrug für Gruppe A 1476 mm^3 (121 Tage p.i.) und für Gruppe B 1871 mm^3 und wurde am 148. Tag p.i. erreicht (s. Abb. 4 u. 5).

Sektionsergebnisse (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Sektionsergebnisse der Gruppe III (85 Tage p.i.)
und der Gruppe IV (184 Tage p.i.)

Gruppe	Tiere	Anz.	Anzahl Makrofilarien						rel. Milzg.	
			00		00		Gesamt		$\bar{x}'$	s
			$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s		
III	A	8	19,0	21,20	18,5	20,84	37,5	41,82	0,53	0,24
	B	12	5,4	3,42	5,5	2,28	10,9	5,30	0,43	0,14
IV	A	5	27,0	8,80	19,6	7,54	46,6	15,40	4,60	4,54
	B	3	26,7	10,97	15,0	6,56	41,7	15,63	2,30	1,06

Erythrozyten

Von Beginn der Untersuchungen an stieg die Anzahl der Erythrozyten bis zum 22. Tag p.i. von 6,70 Mill. auf 8,33 Mill. / mm³ und fiel am 28. Tag p.i. auf 7,68 Mill pro mm³ ab. Nach einem erneuten allmählichen Anstieg kam es mit dem Auftreten der ersten Mikrofilarien im Blut zu einem leichten Abfall, der sich bis zum Ende der Untersuchung (177 Tage p.i.) fortsetzte. Der mit dem Erscheinen der Mikrofilarien eintretende Abfall erreichte gegenüber den nicht infizierten Kontrollen erste signifikant verringerte Werte 81 Tage p.i. bei Gruppe III A bzw. 71 Tage p.i. bei Gruppe IV A. Wie aus Abb. 5 für die Gruppe IV A zu ersehen ist, bleiben die Werte im Vergleich zu den Kontrollen im weiteren Verlauf stets signifikant erniedrigt (s. Abb. 4 u. 5).

Hämoglobingehalt

Ebenso wie die Anzahl der Erythrozyten stieg der Hämoglobingehalt des Blutes von dem Anfangswert 12,65 g% allmählich an und fiel vom 13. - 27. Tag p.i. auf einen Wert von 13,93 g% (gegenüber 14,06 g% 13 Tage p.i.) ab. Einem kurzen Anstieg folgte vom 35. Tag p.i. ein Abfall bis zu einem statistisch hochsignifikanten Wert von 13,45 g% am 63. Tag p.i., gefolgt von einem nicht signifikanten flachen Anstieg und einem weiteren signifikanten Abfall auf 13,11 g%. Alle im weiteren Versuchsverlauf ermittelten Werte waren gegenüber den nicht infizierten Kontrolltieren verschieden stark signifikant erniedrigt (s. Abb. 4 u. 5).

Blutsenkung (24 Std.)

Dem Abfall in der Blutsenkung in den ersten Untersuchungstagen von 4,91 mm auf 2,83 mm folgte ein allmählicher Anstieg bis zu einem signifikanten Wert von 3,43 mm am 28. Tag p.i.. Einer neuerlichen Verlangsamung folgte eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit mit dem Auftreten der Mikrofilarien am 52. Tag p.i. mit, im

Vergleich zu den nicht infizierten Kontrollen, hoch signifikanten Werten am 63. (4,00 mm) und 80. Tag p.i. (4,29 mm) und einer signifikanten Beschleunigung am 73. Tag p.i. (3,88 mm). Im weiteren Verlauf der Untersuchung stieg die Senkungsgeschwindigkeit mit steigender Mikrofilarienzahl mit den aus der Abbildung ersichtlichen Signifikanzen (s. Abb. 4 u. 5).

Leukozyten

Die Gesamtzahl der Leukozyten / mm³ nahm von der 1. Blutentnahme an zu, mit einem steilen Anstieg ab dem 7. bzw. 13. Tag p.i. Dieser Anstieg erreichte maximale Werte von 9800 / mm³ am 35. Tag p.i. (Gruppe A) bzw. 9095 / mm³ am 45. Tag p.i. (Gruppe B). Danach sank die Gesamtzahl der Leukozyten bei beiden Gruppen gefolgt von einem kurzen Anstieg zur Zeit des Auftretens der Mikrofilarien. Die Zunahme der Leukozyten war nicht statistisch gesichert. Mit dem weiteren Anstieg der Mikrofilarien fiel die Gesamtzahl der Leukozyten bei beiden Gruppen kontinuierlich ab und erreichte von leicht signifikanten über signifikante Werte eine hoch signifikante Verminderung im Vergleich zu den nicht infizierten Tieren (s. Abb. 4 u. 5).

Differentialblutbild

Kleine Lymphozyten

Der Prozentsatz der kleinen Lymphozyten fiel von 70,32 % bei der ersten Untersuchung auf 59,63 % am 8. Tag p.i. Einem diskontinuierlichen Anstieg folgte ab dem 28. Tag p.i. ein kontinuierlicher Abfall, der vom 81. Tag p.i. an (Gruppe III A) bzw. 79. Tag p.i. an (Gruppe IV A) signifikant war. Am 121. Tag wurden bei hoch signifikanter Verminderung der kleinen Lymphozyten die meisten Mikrofilarien / mm³ Blut gezählt. Von nun an stieg der Prozentsatz der kleinen Lymphozyten an, blieb aber bis zum 163. Tag p.i. schwach signifikant verringert (s. Abb. 4 u. 5 und Tab. 7 u. 8).

Große Lymphozyten

Der Anteil der großen Lymphozyten blieb bis zum 53. Tag p.i. mit ca. 10 % relativ konstant. Danach stieg er an, wobei am 74. Tag p.i. eine signifikante Steigerung erreicht wurde. Bis zum 121. Tag war eine weitere Vermehrung zu beobachten. Trotz des nachfolgenden Abfalls blieben die Werte im leicht signifikanten bis signifikant erhöhten Bereich (s. Abb. 4 u. 5 und Tab. 7 u. 8).

Monozyten

Der prozentuale Anteil der Monozyten erreichte bis einschließlich dem 46. Tag p.i. niemals 1 %. Er stieg von da an auf Werte um 1 % und darüber, wobei 64 Tage p.i. (Gruppe III A) bzw. 79 Tage p.i. (Gruppe IV A) ein leicht signifikant erhöhter Wert beobachtet wurde. Nach einem diskontinuierlichen Abfall traten vom 121., 149. und 163. Tag p.i. an wieder statistisch gesicherte erhöhte Werte auf (s. Abb. 4 u. 5 und Tab. 7 u. 8).

Neutrophile Granulozyten

Ausgehend von einem Ausgangswert von 16,50 % zeigte sich im Verlauf der Untersuchung bei der Gruppe III A im Vergleich zu den nicht infizierten Kontrollen kein statistisch sicherbarer Unterschied. Erst 121 und 135 Tage p.i. traten bei der Gruppe IV A leicht signifikant höhere Werte als bei den negativen Mastomys auf. Bis auf den letzten Untersuchungstag (1,20 %) erreichten die Myelozyten während des gesamten Versuches nicht 1 %. Der Anteil der stabkernigen Granulozyten stieg mit geringen Schwankungen im Versuchsverlauf von 3,13 % (erste Untersuchung) auf 15 % (letzte Untersuchung, 177 Tage nach Versuchsbeginn). Der Prozentsatz der neutrophilen segmentkernigen Granulozyten stieg während des Versuchs von 14,50 % (erste Untersuchung) auf 25,34 % (131 Tage p.i.) und fiel gegen Versuchsende auf 12,30 % ab (s. Abb. 4 u. 5 und Tab. 7 u. 8).

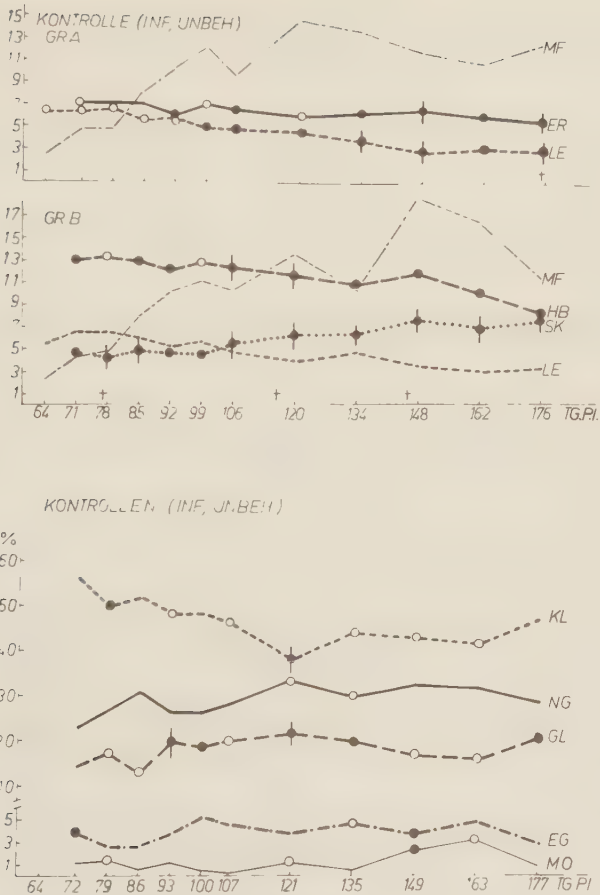


Abb. 5: Darstellung der Blutbefunde bei mit *L. carinii* infizierten, unbehandelten *M. natalensis* zwischen drei und sieben Monaten nach der Geburt (Gruppe IV)

Vergleiche Abbildung 2

Tage p. i.	72	79	86	93	100	107	121	135	149	163	177
Anzahl Tiere	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5
Lymphozyten	$\bar{x}$	56,17	50,34	52,50	48,75	48,84	46,75	38,67	44,08	43,82	42,59
	s	7,36	6,91	8,77	6,13	13,46	8,74	6,01	9,67	6,29	12,06
Lymphozyten	$\bar{x}$	14,50	17,50	13,75	19,67	18,75	20,00	21,59	20,00	17,59	16,67
	s	5,04	4,60	3,39	3,18	5,73	4,60	3,88	5,25	5,35	5,24
Neutrophile Granulozyten	$\bar{x}$	0,33	0,75	0,33	0,75	0,75	0,50	0,00	0,83	0,50	0,42
	s	0,41	0,52	0,61	1,17	1,17	1,29	0,00	0,75	0,84	0,80
Neutrophile Granulozyten	$\bar{x}$	5,08	6,08	10,17	8,75	7,67	10,00	9,50	5,50	12,83	13,92
	s	2,60	1,93	2,84	3,83	2,58	2,58	2,88	4,09	3,88	2,15
Neutrophile Granulozyten	$\bar{x}$	18,75	21,00	20,50	16,84	18,09	18,25	25,34	24,33	19,08	18,08
	s	5,12	4,36	6,65	5,71	8,91	4,75	6,31	4,80	5,14	9,99
Eosinophile Granulozyten	$\bar{x}$	23,33	27,84	31,00	26,34	26,50	28,75	34,75	30,67	33,92	32,42
	s	3,83	4,36	7,53	5,33	5,55	3,22	5,99	4,64	5,98	9,45
Eosinophile Granulozyten	$\bar{x}$	1,50	0,92	0,67	1,67	2,08	1,25	1,67	2,30	0,92	2,33
	s	0,63	0,73	0,52	1,03	1,02	0,82	0,82	1,48	0,49	1,54
Eosinophile Granulozyten	$\bar{x}$	2,33	1,75	2,00	2,25	3,17	3,00	1,17	2,67	2,58	2,58
	s	1,29	1,33	1,38	1,25	3,88	0,50	1,13	1,21	1,28	1,69
Eosinophile Granulozyten	$\bar{x}$	0,08	0,08	0,00	0,00	0,17	0,25	0,00	0,17	0,25	0,00
	s	0,20	0,20	0,00	0,00	0,41	0,50	0,00	0,41	0,41	0,00
Monozyten	$\bar{x}$	3,92	2,57	2,67	3,92	5,42	4,50	3,83	4,75	3,75	4,92
	s	1,39	1,60	1,66	1,56	5,00	1,00	1,51	2,27	1,17	2,85
Monozyten	$\bar{x}$	1,25	1,42	0,50	1,25	0,50	0,00	1,17	0,50	2,17	3,27
	s	1,03	0,86	0,77	0,88	0,45	0,00	1,13	0,84	1,51	3,04

Eosinophile Granulozyten

Dem Ausgangswert der eosinophilen Granulozyten von 2,81 % folgte ein statistisch leicht signifikanter Anstieg auf 6,75 % 8 Tage nach der Infektion. Von diesem maximalen Wert fiel der prozentuale Anteil bis zum 53. Tag p.i. auf 2,44 %. Mit dem Auftreten der Mikrofilarien im Blut (53 Tage p.i.) war ein erneuter Anstieg der eosinophilen Granulozyten zu verzeichnen, der 74 und 81 Tage p.i. (Gruppe III A) bzw. 72 Tage p.i. (Gruppe IV A) zu statistisch gesicherten Werten führte. In Gruppe IV A kam es danach zu einem Rückgang. 100 Tage p.i. wurde wieder ein Anteil von ca. 5 % erreicht, der sich bis zum Versuchsende nur unwesentlich änderte. Leicht signifikant bzw. signifikant erhöhte Werte traten gegenüber den Negativ-Kontrollen lediglich 35 und 149 Tage p.i. auf.

Der Prozentsatz der gesamten eosinophilen Granulozyten wurde auch hier überwiegend von stabkernigen und Myelozyten gebildet. Segmentkernige wurden selten beobachtet. Mit einer Vermehrung der stabkernigen vermehrte sich auch die Anzahl der Myelozyten. Ihr prozentualer Anteil überstieg aber nie den Wert der stabkernigen Granulozyten (s. Abb. 4 u. 5 und Tab. 7 u. 8).

3. Blutbild bei infizierten, behandelten M. natalensis

a. Diaethylcarbamazin (Gruppe V)

Behandlung L. carinii infizierter M. natalensis mit 5 x 100 mg/kg Kgw. per os vom 73. - 77. Tag p.i.

Verlauf der Mikrofilariämie

Die Anzahl der Mikrofilarien betrug zwei bzw. einen Tag vor der Behandlung (70 bzw. 71 Tage p.i.) in Gruppe A $512 / \text{mm}^3$ in Gruppe B $458 / \text{mm}^3$. 6 bzw. 7 Tage nach Behandlungsbeginn konnten nur noch 15 (Gruppe A) bzw. 23 (Gruppe B) Mikrofilarien $/ \text{mm}^3$ nachgewiesen

werden. Bereits bei der nächsten Untersuchung zeigte sich ein erneuter Anstieg bei beiden Gruppen. In Gruppe A wurden die meisten Mikrofilarien mit $55 / \text{mm}^3$ 62 Tage nach Behandlungsbeginn (134 Tage p.i.), bei Gruppe B mit $543 / \text{mm}^3$ 49 Tage nach Behandlungsbeginn (121 Tage p.i.) gefunden. Nach dem Mikrofilarienmaximum kam es bei der Gruppe B zu einem gleichmäßigen Abfall bis auf $90 / \text{mm}^3$ am 105. Tag nach Behandlungsbeginn (177 Tage p.i.), während bei Gruppe A dieser Rückgang in wesentlich geringerem Maß zu beobachten war (s. Abb. 6).

Sektionsergebnisse (s. Tab. 9).

Tabelle 9: Sektionsergebnisse der Gruppe V

Gruppe	Anz. Tiere	Anzahl Makrofilarien						rel. Milzgew.	
		00		00 ⁺		Gesamt			
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
V	A 6	5,8	2,39	2,6	1,52	8,4	3,71	1,18	0,58
	B 5	8,0	5,20	5,4	7,23	13,4	12,32	0,78	0,62

Bei drei M. natalensis wurden bei der Sektion 184 Tage p.i. (112 Tage nach Behandlungsbeginn) vereinzelt etwa linsengroße fibrinige Massen verklebter Makrofilarien ohne sichtbare Struktur gefunden.

Erythrozyten

Die Erythrozytenzahl / mm^3 Blut, die bei der ersten Untersuchung 70 Tage p.i. 7,99 Mill. / mm^3 betrug, fiel bis zum 6. Tag nach Behandlungsbeginn (78 Tage p.i.) auf 6,84 Mill. ab. Der am 13. Tag (85 Tage p.i.) erreichte Wert wurde mit geringen Schwankungen bis zum 62. Tag nach Behandlungsbeginn (135 Tage p.i.) beibehalten, um am 76. Tag (148 Tage p.i.) auf 5,16 Mill. / mm^3 abzufallen, worauf ein geringer Anstieg folgte. Als statistisch leicht signifikant konnte der Wert am 34. Tag (106 Tage p.i.) und als hoch signifikant der

Wert am 76. Tag nach Behandlungsbeginn (148 Tage p.i.) ermittelt werden, gefolgt von signifikanten Werten am 90. und 104. Tag nach Behandlungsbeginn (172 und 176 Tage p.i.) (s. Abb. 6).

Hämoglobingehalt

Der Hämoglobingehalt des Blutes fiel vom ersten Untersuchungstag (13,40 g%) bis zum 34. Tag nach Behandlungsbeginn (107 Tage p.i.) fast gleichmäßig auf einen Wert von 11,22 g% ab. Nach einem Ansteigen auf 12,95 g% am 49. Tag (121 Tage p.i.) trat ein erneuter Abfall ein. Die Verminderung des Hämoglobingehaltes war gegenüber den Kontrolltieren mit zwei Ausnahmen am 71. Tag p.i. und 135. Tag p.i. (63 Tage nach Behandlungsbeginn) hoch signifikant (s. Abb. 6).

Blutsenkung (24 Std.)

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, die vom 71. - 79. Tag p.i. (7 Tage nach Behandlungsbeginn) leicht abfiel (4,88 mm auf 4,79 mm), stieg bis zum 28. Tag (100 Tage p.i.) auf 6,54 mm an, um im weiteren Versuchsverlauf einen durchschnittlichen Wert von 6,0 mm beizubehalten. Die Senkung war während des gesamten Versuchs, mit Ausnahme des 14. Tages nach Behandlungsbeginn (86 Tage p.i.), gegenüber den Negativ-Kontrollen hoch signifikant beschleunigt (s. Abb. 6).

Leukozyten

Die Gesamtzahl der Leukozyten wich zu Versuchsbeginn bei den Gruppen A und B erheblich voneinander ab und zeigte auch bei den weiteren Untersuchungen zahlenmäßige Unterschiede sowie Unterschiede im Verlauf. Gemeinsam war bei beiden Gruppen ein Anstieg der Leukozyten am 7. (6.) Tag nach Behandlungsbeginn, d.h. 79 (78) Tage p.i. bei Gruppe A auf 7621 mm^3 und bei Gruppe B auf 9960 mm^3 , gefolgt von einem Abfall, der bei Gruppe A durchschnittlich niedrigere Werte erreichte als bei Gruppe B. Die statistische Auswertung ergab

durchweg eine leicht signifikante bzw. signifikante Verminderung der Leukozyten im Vergleich zu den nicht infizierten Kontrolltieren, mit Ausnahme des Anstiegs nach der Behandlung (s. o.) und am ersten Untersuchungstag (s. Abb. 6).

Differentialblutbild

Kleine Lymphozyten

Der Prozentsatz der kleinen Lymphozyten betrug bei der ersten Untersuchung 56,36 %, fiel bis zum 6. Tag nach Behandlungsbeginn (78 Tage p. i.) auf 51,00 %, gefolgt von einem Anstieg auf 61,65 % am 13. Tag (85 Tage p. i.) und einem erneuten Abfall auf 53,15 % am 20. Tag nach Behandlungsbeginn (92 Tage p. i.). Diese anfänglichen Schwankungen wurden im weiteren Versuchsverlauf geringer, wobei der prozentuale Anteil der kleinen Lymphozyten bei durchschnittlich 55 % lag. Statistisch gesicherte Verminderungen im Vergleich zu den Negativ-Kontrollen traten auf am 6. Tag (78 Tage p. i., signifikant) und am 48. Tag nach Behandlungsbeginn (120 Tage p. i., leicht signifikant) (s. Abb. 6 und Tab. 10).

Große Lymphozyten

Der nach der ersten Untersuchung (21,43 %) einsetzende Abfall im prozentualen Anteil der großen Lymphozyten erreichte 13 Tage nach Behandlungsbeginn (85 Tage p. i.) seinen tiefsten Wert (12,50 %). Anschließend stieg der Prozentsatz an und fiel ab dem 48. Tag (120 Tage p. i.) allmählich ab. Alle ermittelten Werte waren in verschiedenem Maße signifikant erhöht, bis auf die Werte am 13., 90. und 104. Tag nach Behandlungsbeginn (85, 162 und 176 Tage p. i.) (s. Abb. 6 und Tab. 10).

Monozyten

Die Kurve für diese Zellen verläuft gleichmäßig mit einer all-

mählichen Steigerung bis zum 90. Tag nach Behandlungsbeginn (162 Tage p. i.). Ein signifikant erhöhter Wert trat 20 Tage nach Behandlungsbeginn (92 Tage p. i.) auf (s. Abb. 6 und Tab. 10).

Neutrophile Granulozyten

Der Verlauf der Kurve für die neutrophilen Granulozyten schwankte zwischen dem 6. und 27. Tag nach Behandlungsbeginn (78 und 99 Tage p. i.) zwischen Werten von 18,22 ‰ und 26,72 ‰ ähnlich stark wie die der kleinen Lymphozyten. Ab 27 Tage nach Beginn der Behandlung (99 Tage p. i.) zeigten die neutrophilen Granulozyten ansteigende Tendenz bis zum 90. Tag (162 Tage p. i.). Danach verminderte sich der Anteil bis zum letzten Untersuchungstag. Drei leicht signifikant erniedrigte Werte wurden im Vergleich zu den Negativ-Kontrollen am 70., 85. und 99. Tag p. i. (13 und 27 Tage nach Behandlungsbeginn) ermittelt.

Der Prozentsatz für die Myelozyten stieg im Verlauf der Untersuchungen von 1,43 ‰ auf 3,93 ‰ am 48. Tag nach Behandlungsbeginn (120 Tage p. i.) und fiel bis zum letzten Untersuchungstag auf 0,33 ‰. Den gleichen Verlauf ergaben die Werte für die neutrophilen Stabkernigen, die von 8,5 ‰ auf 14,07 ‰ anstiegen und gegen Versuchsende auf 6,92 ‰ abfielen. Die höchsten Werte für die neutrophilen Segmentkernigen wurden am Ende des Versuches beobachtet (s. Abb. 6 und Tab. 10).

Eosinophile Granulozyten

Die eosinophilen Granulozyten unterlagen in diesem Versuch den geringsten Schwankungen. 6 Tage nach Beginn der Behandlung (78 Tage p. i.) erhöhte sich ihr Prozentsatz von 4,0 ‰ (leicht signifikant) auf 4,57 ‰ (signifikant), dem ein weiterer signifikanter Wert (3,00 ‰) 13 Tage nach Behandlungsbeginn (85 Tage p. i.) folgte. Im weiteren Versuchsverlauf fielen die Eosinophilen allmählich ab und behielten einen Wert von ca. 2,5 ‰ bei, ausgenommen war ein erneuter An-

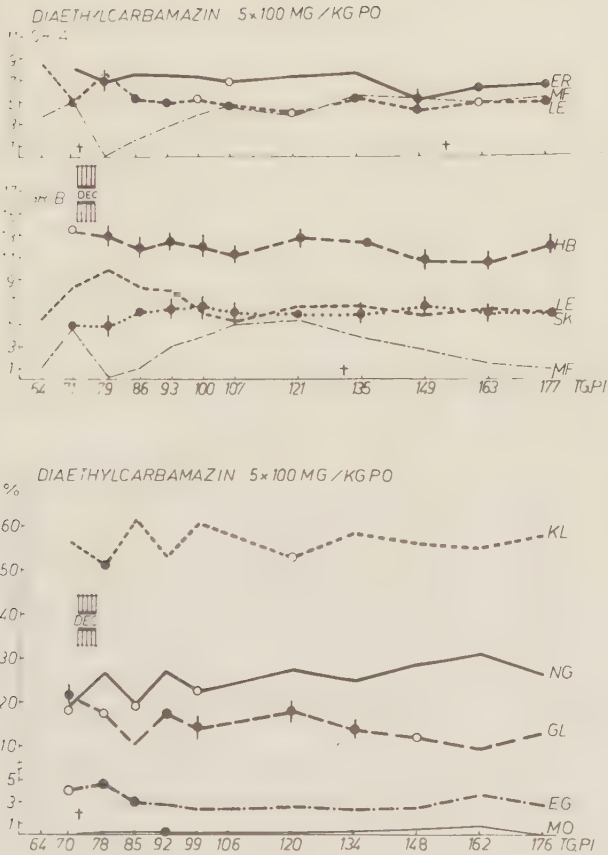


Abb. 6: Darstellung der Blutbefunde bei mit *L. carinii* infizierten und mit Diaethylcarbamazin behandelten *M. natalensis* (Gruppe V)

Vergleiche Abbildung 2

Tabelle 10: Differentialblutbild der Gruppe V

Tage p.i.	70	78	85	92	99	120	134	148	162	176
Anzahl Tiere	7	7	7	7	7	7	7	7	6	6
Lympho- zyten	$\bar{x}$	56,36	51,00	61,65	53,15	60,72	52,86	58,36	56,22	54,84
	s	7,15	7,16	7,57	9,06	3,99	5,47	3,01	4,76	8,77
Neutrophile Granulozyten	$\bar{x}$	21,43	17,57	12,50	17,29	14,21	18,07	13,79	12,14	9,75
	s	4,17	5,01	3,16	4,94	2,87	3,59	2,00	3,45	2,42
Eosinophile Granulozyten	$\bar{x}$	1,43	1,50	1,71	1,50	1,29	3,93	2,29	1,71	0,50
	s	1,57	1,92	1,47	1,39	1,47	3,14	2,97	2,34	0,84
Mono- zyten	$\bar{x}$	8,50	11,64	11,64	12,43	12,07	14,07	12,87	10,14	9,00
	s	5,12	4,35	5,08	5,08	2,70	5,93	3,40	7,80	4,40
GES.	$\bar{x}$	9,00	13,57	8,86	12,79	9,14	8,57	9,86	16,71	22,50
	s	8,78	6,41	3,21	6,12	4,44	7,70	6,25	7,40	7,01
GES.	$\bar{x}$	18,22	26,72	22,22	26,72	22,50	27,29	25,07	28,57	31,00
	s	7,39	4,21	5,50	4,38	3,07	4,13	1,88	3,52	9,11
GES.	$\bar{x}$	2,36	2,00	1,14	1,43	1,29	1,71	1,43	1,50	1,58
	s	1,82	1,29	0,78	1,06	0,99	0,86	1,06	0,82	0,86
GES.	$\bar{x}$	1,64	2,57	1,79	1,21	1,07	0,86	0,93	1,00	1,75
	s	0,69	1,46	0,75	0,75	0,35	0,48	0,79	0,76	0,69
GES.	$\bar{x}$	0,00	0,00	0,07	0,14	0,14	0,00	0,00	0,00	0,33
	s	0,00	0,00	0,20	0,37	0,24	0,00	0,00	0,00	0,41
GES.	$\bar{x}$	4,00	4,57	3,00	2,79	2,36	2,57	2,36	2,50	3,67
	s	1,98	2,26	0,91	1,41	1,14	1,27	1,70	1,32	1,37
GES.	$\bar{x}$	0,00	0,14	0,29	0,07	0,07	0,07	0,43	0,57	0,75
	s	0,00	0,24	0,26	0,20	0,20	0,20	0,35	0,54	0,82

stieg auf 3,67 % 90 Tage nach Behandlungsbeginn (162 Tage p.i.). Ab dem 13. Tag (85 Tage p.i.) konnte kein statistisch sicherbarer Unterschied im Vergleich zu den negativen Kontrolltieren ermittelt werden.

Der Prozentsatz der gesamten eosinophilen Granulozyten setzte sich auch hier überwiegend aus Myelozyten und Stabkernigen zusammen (s. Abb. 6 und Tab. 10).

b. HOE 258 V (Gruppe VI)

Behandlung L. carinii infizierter M. natalensis mit 5 x 10 mg/kg Kgw. subcutan vom 73. - 77. Tag p.i.

Verlauf der Mikrofilariämie.

Die Anzahl der Mikrofilarien / mm³ Blut betrug einen bzw. zwei Tage vor der Behandlung in Gruppe A 239 und in Gruppe B 285. 5 bzw. 6 Tage nach Behandlungsbeginn waren die Mikrofilarien in Gruppe A auf 1 / mm³, in Gruppe B auf 2 / mm³ Blut abgefallen. Ein deutlicher Wiederanstieg der Mikrofilarien, die am 33. bzw. 34. Tag nach Behandlungsbeginn (106 bzw. 107 Tage p.i.) 29 bzw. 30 / mm³ erreicht hatten, trat erst von diesem Zeitpunkt an ein und setzte sich bei beiden Gruppen kontinuierlich fort. Am letzten Versuchstag konnten in Gruppe A wieder 754 Mikrofilarien / mm³, in Gruppe B 569 Mikrofilarien / mm³ Blut nachgewiesen werden (s. Abb. 7).

Sektionsergebnisse (s. Tab. 11).

Bei der Sektion der M. natalensis 183 Tage p.i. (110 Tage nach Behandlungsbeginn) fanden sich in der Pleurahöhle neben lebenden Würmern einzelne verklebte, bei 3 Tieren zudem große Stücke verklebter und z.T. verkalkter Makrofilarien.

Tabelle 11: Sektionsergebnisse der Gruppe VI

Gruppe	Anz. Tiere	Anzahl Makrofilarien						rel. Milzgew.		
		00 ++		00 ⁺		Gesamt				
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
VI	A	5	35,8	16,72	28,6	15,90	64,4	32,41	2,24	0,71
	B	4	29,5	7,68	20,0	6,21	49,5	13,43	2,55	0,20

Erythrozyten

Die Anzahl der Erythrozyten mm^3 Blut schwankte von Versuchsbeginn bis 75 Tage nach Behandlungsbeginn (148 Tage p.i.) zwischen 6,58 Mill. und 7,23 Mill. Am letzten Untersuchungstag wurden 5,90 Mill. Erythrozyten / mm^3 gezählt. Der statistische Vergleich zu den nicht infizierten Mastomys ergab am 6. und 12. Tag nach Beginn der Behandlung (79 und 86 Tage p.i.) eine leicht signifikante Erniedrigung. Eine erneute signifikante Erniedrigung trat erst wieder mit der stärkeren Zunahme der Mikrofilarien am 34. Tag nach Behandlungsbeginn (107 Tage p.i.) auf. Im folgenden Versuchsverlauf blieben die Erythrozytenzahlen bei allen Untersuchungen, statistisch in verschiedenem Grad gesichert, niedriger als bei den Kontrolltieren (s. Abb. 7).

Hämoglobingehalt

Nach dem 1. Untersuchungstag (12,96 g%) fiel der Hämoglobingehalt bis zum 5. Tag nach Behandlungsbeginn (78 Tage p.i.) auf 10,85 g% ab. Am 26. Tag nach Beginn der Behandlung (99 Tage p.i.) war ein Anstieg auf 13,06 g% zu verzeichnen. Von diesem Zeitpunkt an veränderte sich der Hämoglobingehalt bis zum letzten Untersuchungstag wieder allmählich auf 11,48 g%. Sämtliche ermittelten Werte waren im Vergleich zu den Kontrolltieren statistisch absicherbar erniedrigt (s. Abb. 7).

Blutsenkung (24 Std.)

Der Wert für die Blutsenkung stieg von 5,08 mm auf 6,08 mm bis zum 5. Tag nach Behandlungsbeginn (78 Tage p.i.) an und fiel dann bis zum 12. Tag (85 Tage p.i.) auf 4,13 ab. 26 Tage nach Behandlungsbeginn (99 Tage p.i.) hatte er 3,85 mm erreicht und stieg von nun an parallel mit den Mikrofilarien im peripheren Blut, ausgenommen einen Abfall am 89. Tag (162 Tage p.i.), bis zum Ende der Untersuchung auf 8,50 mm an. Während die beiden ersten Untersuchungen im Vergleich zu den Negativ-Kontrollen eine hoch signifikante Beschleunigung ergaben, konnte 12 und 26 Tage nach Beginn der Behandlung (85 und 99 Tage p.i.) kein statistisch absicherbarer Unterschied errechnet werden. Der Wert am 19. Tag nach Behandlungsbeginn (92 Tage p.i.) zeigte eine leicht signifikante Beschleunigung an. Mit dem weiteren Anstieg der Mikrofilarien im Blut traten wieder statistisch absicherbare Werte auf (s. Abb. 7).

Leukozyten

Der Verlauf der beiden Kurven für die Leukozyten zeigt bei den Gruppen A bzw. B keine bemerkenswerten Unterschiede. Die Gesamtzahlen schwankten bei beiden Gruppen im Verlauf des Versuches zwischen 4060 und 6258 / mm³ in Gruppe A und 4325 und 6233 / mm³ in Gruppe B. Beide Kurven fallen im Verlauf der Untersuchung allmählich ab, ausgenommen ein jeweiliger Anstieg 19 bzw. 20 Tage nach Behandlungsbeginn (92 bzw. 93 Tage p.i.) auf 6020 Leukozyten / mm³ (Gruppe A) bzw. 5958 Leukozyten / mm³ in Gruppe B. Dies war auch der einzige Zeitpunkt, an welchem die Leukozyten der behandelten Tiere im Vergleich zu den negativen Kontrolltieren nicht statistisch absicherbar vermindert waren (s. Abb. 7).

Differentialblutbild

Kleine Lymphozyten

Der prozentuale Anteil der kleinen Lymphozyten fiel von Beginn der Untersuchung (56,00 %) bis zum Versuchsende kontinuierlich auf 40,00 % ab, lediglich unterbrochen durch einen kurzen Anstieg von 48,60 % 20 Tage nach Behandlungsbeginn (93 Tage p.i.) auf 51,50 % am 27. Tag nach Behandlungsbeginn (100 Tage p.i.). Für sämtliche Untersuchungen, außer dem 13. und 20. Tag nach Beginn der Behandlung (89 und 93 Tage p.i.), wurde eine statistisch gesicherte Verminderung der kleinen Lymphozyten im Vergleich zu den nicht infizierten Kontrolltieren ermittelt (s. Abb. 7 und Tab. 12).

Große Lymphozyten

Von Versuchsbeginn an (15,17 %) bis zum Versuchsende (21,00 %) stiegen die Prozentsätze für diese Zellart mit geringen Schwankungen allmählich an. Die Vermehrung im Vergleich zu den nicht infizierten Kontrolltieren war am 6. und 13. Tag nach Behandlungsbeginn (79 und 86 Tage p.i.) leicht signifikant, im weiteren Versuchsverlauf signifikant bis hoch signifikant (s. Abb. 7 und Tab. 12).

Monozyten

Diese Zellart, die von einem Wert von 1,47 % bei der Anfangsuntersuchung bis zum 34. Tag nach Behandlungsbeginn (107 Tage p.i.) auf 0 % abfiel, stieg von diesem Zeitpunkt an bis 62 Tage p.i. allmählich an und erreichte 104 Tage nach Behandlungsbeginn (177 Tage p.i.) 3,70 %. Dieser Wert, sowie der Wert am 75. Tag nach Behandlungsbeginn (149 Tage p.i.) waren gegenüber den negativen Kontrollen signifikant erhöht (s. Abb. 7 und Tab. 12).

Neutrophile Granulozyten

Für die neutrophilen Granulozyten wurde von Versuchsbeginn (21,92 %) bis zum 13. Tag nach Beginn der Behandlung (86 Tage p.i.) ein fast geradliniger Anstieg ermittelt (32,50 %), dem bis zum 34. Tag nach Behandlungsbeginn (107 Tage p.i.) ein geradliniger Abfall auf 24,20 % folgte. Am 48. Tag (121 Tage p.i.) wurde ein Wert von 32,70 % erreicht. Bis zum Abschluß der Untersuchungen schwankte der prozentuale Anteil der neutrophilen Granulozyten zwischen 30 und 35 %. Leicht signifikant verringert gegenüber den negativen Kontrollen war lediglich der Wert am 1. Untersuchungstag.

Der Prozentsatz für die neutrophilen Stabkernigen schwankte zwischen 5,58 % (1. Untersuchungstag) und 11,9 % (20 Tage nach Behandlungsbeginn) (93 Tage p.i.). Der höchste Wert für die neutrophilen Myelozyten wurde mit 1,30 % 13 Tage nach Beginn der Behandlung (86 Tage p.i.) erreicht. Der prozentuale Anteil der Segmentkernigen stieg im Verlauf des Versuches an (s. Abb. 7 und Tab. 12).

Eosinophile Granulozyten

Die eosinophilen Granulozyten, die bei der ersten Untersuchung einen Prozentsatz von 5,58 aufwiesen, fielen bis zum 6. Tag nach Behandlungsbeginn (79 Tage p.i.) auf 1,20 %. Der nun folgende Anstieg erreichte am 34. Tag (107. Tage p.i.) seinen höchsten Wert (7,80 %), gefolgt von einem diskontinuierlichen Abfall auf 3,80 % am Versuchsende. Während sich der erste ermittelte Wert, einen Tag vor der Behandlung, als signifikant erhöht erwies, waren nach der Behandlung nur 2 leicht signifikante Werte zu errechnen und zwar am 13. Tag und 34. Tag nach Behandlungsbeginn (86 und 107 Tage p.i.).

Für die Verteilung der einzelnen Zellstadien gilt das gleiche wie bei den vorhergehenden Versuchen (s. Abb. 7 und Tab. 12).

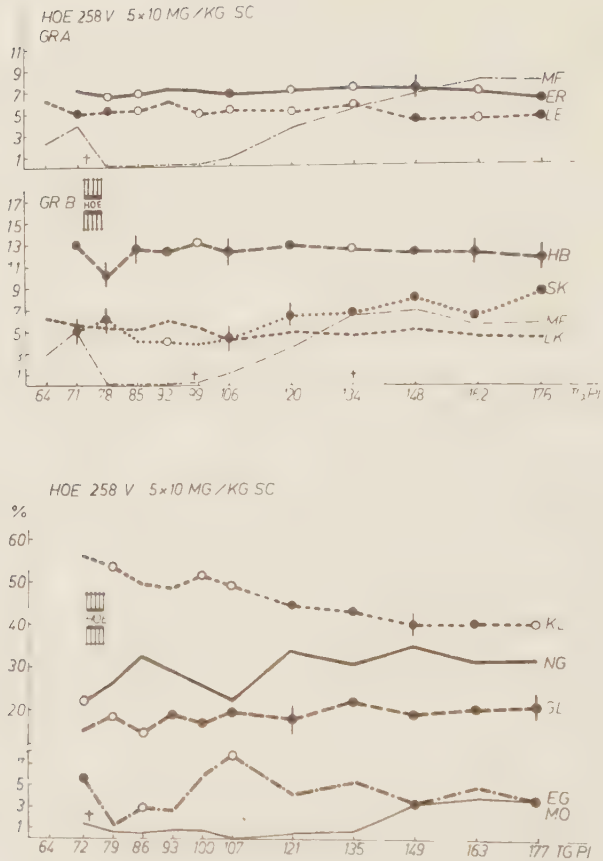


Abb. 7: Darstellung der Blutbefunde bei mit *L. carinii* infizierten und mit HOE 258 V behandelten *M. natalensis* (Gruppe VI)

Vergleiche Abbildung 2

Tage p. i.	72	79	86	93	100	107	121	135	149	163	177
Anzahl Tiere	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Lympho- zyten	$\bar{x}$ 56,00	53,40	49,40	48,60	51,10	49,00	44,60	43,00	40,00	40,10	40,00
	s 6,45	7,32	6,52	9,15	6,83	4,35	10,47	6,33	5,89	4,89	7,49
GR.	$\bar{x}$ 15,17	18,60	14,70	18,90	17,00	19,40	18,00	20,20	18,63	20,30	21,00
	s 3,70	5,09	4,54	5,40	5,33	5,37	3,02	5,41	4,57	4,06	1,84
Neutrophile Granulozyten	$\bar{x}$ 0,17	0,50	1,30	0,30	0,30	0,10	0,70	0,20	0,38	0,10	0,20
	s 0,26	0,62	0,97	0,45	0,28	0,97	0,57	0,45	0,75	0,22	0,28
SEG. STAB. MY.	$\bar{x}$ 5,58	8,70	15,20	11,90	8,80	10,20	11,50	5,40	15,88	10,10	8,90
	s 1,27	4,48	2,39	3,03	1,92	3,64	3,45	3,21	3,57	4,98	4,52
SEG. STAB.	$\bar{x}$ 16,17	16,90	16,00	16,80	16,20	13,00	20,50	25,20	18,50	21,00	22,40
	s 2,93	4,98	2,43	5,22	2,68	4,18	7,42	7,92	7,34	7,12	9,13
GES.	$\bar{x}$ 21,92	26,10	32,50	29,00	25,30	24,20	32,70	30,80	34,75	31,20	31,50
	s 3,49	8,66	2,65	4,72	2,80	8,88	8,84	9,58	6,29	6,84	8,43
Eosinophile Granulozyten	$\bar{x}$ 1,25	0,40	1,20	0,80	2,10	2,20	2,40	2,60	1,13	1,20	1,20
	s 0,75	0,42	0,28	0,57	1,30	2,17	0,66	1,95	0,95	0,84	1,35
SEG. STAB. MY.	$\bar{x}$ 4,33	0,70	1,70	1,80	3,70	5,40	1,80	2,80	2,13	3,50	2,60
	s 1,66	0,76	1,35	0,57	2,66	3,36	0,57	1,92	1,80	1,28	1,09
SEG. STAB.	$\bar{x}$ 0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,10	0,20	0,00
	s 0,00	0,22	0,00	0,00	0,00	0,45	0,00	0,00	0,22	0,28	0,00
GES.	$\bar{x}$ 5,58	1,20	2,90	2,60	5,80	7,80	4,20	5,40	3,38	4,90	3,80
	s 2,24	0,57	1,43	1,02	3,62	4,60	0,97	3,21	2,50	2,16	1,92
Mono- zyten	$\bar{x}$ 1,42	0,60	0,50	0,90	0,40	0,00	0,50	0,60	3,25	3,90	3,70
	s 1,50	0,55	0,50	0,55	0,42	0,62	0,62	0,89	1,85	4,25	2,11

c. Suramin (Gruppe VII)

Behandlung L. carinii infizierter M. natalensis mit 5 x 40 mg/kg Kgw. Suramin subcutan vom 71. - 79. Tag p.i.

Verlauf der Mikrofilariämie

Die Gruppen A und B zeigten einen bzw. zwei Tage vor der Behandlung unterschiedliche Mikrofilarienzahlen. Diese stiegen in Gruppe A von 947 / mm³ Blut auf 1026 / mm³ am 5. Tag nach Behandlungsbeginn (80 Tage p.i.) und weiter auf 1136 / mm³ am 12. Tag nach Behandlungsbeginn (87 Tage p.i.) an. Von diesem Zeitpunkt an fielen sie allmählich, zunächst etwas steiler und später in immer geringerem Maße ab. Am 111. Tag nach Behandlungsbeginn (186 Tage p.i.) waren keine Mikrofilarien im peripheren Blut nachweisbar, am 125. und 139. Tag (200 und 214 Tage p.i.) nur jeweils 2 mm³ und am letzten Untersuchungstag - am 153. Tag nach Behandlungsbeginn (228 Tage p.i.) - wiederum keine. Auch in Gruppe B, mit einem Ausgangswert von 570 Mikrofilarien / mm³ Blut einen Tag vor der Behandlung, stiegen die Zahlen am 6. und 13. Tag nach Behandlungsbeginn (81 und 88 Tage p.i.) an, jedoch nur auf Werte von 604 bzw. 649 Mikrofilarien / mm³. Anschließend fiel die Kurve wie in Gruppe A ab. Es wurden aber bei allen weiteren Untersuchungen Mikrofilarien nachgewiesen (s. Abb. 8).

Sektionsergebnisse (s. Tab. 13).

Tabelle 13: Sektionsergebnisse der Gruppe VII

Gruppe	Anz. Tiere	Anzahl Makrofilarien						rel.		
		00		00 ⁺		Gesamt		Milzgew.		
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
VII	A	4	-	-	-	-	-	-	2,55	2,25
	B	6	0,5	0,58	-	-	0,5	0,58	1,35	0,55

Bei der Sektion dieser Tiere 234 Tage p.i. (159 Tage nach Beginn der Behandlung) wurden außer zwei lebenden Weibchen in Gruppe B in der Pleurahöhle - neben einzelnen verkalkten Makrofilarien - verschieden große und verschieden geformte Konglomerate zusammengeballter, vollkommen verkalkter Makrofilarien gefunden. In diesen Massen, die sich bei stark infizierten Tieren der Form der Brustwand und des Zwerchfells angepaßt hatten, waren die Makrofilarien in ihrer äußeren Form noch deutlich sichtbar. Eines der lebenden Weibchen war voll mit toten Embryonen ausgefüllt, während in dem anderen Weibchen noch lebende, sich teilweise schwach bewegende Embryonen nachgewiesen werden konnten.

Erythrozyten

Die Erythrozytenzahl der mit L. carinii infizierten M. natalensis fiel von 7,43 Mill. bis zum 12. Tag nach Behandlungsbeginn (87 Tage p.i.) auf 5,16 Mill. ab. Von diesem Zeitpunkt an war ein stetiges Ansteigen zu verzeichnen, ausgenommen einen leichten Abfall vom 69. bis zum 83. Tag nach Behandlungsbeginn (144 - 158 Tage p.i.). Dieser Kurvenverlauf drückt sich auch in den statistischen Berechnungen aus. Ab dem 34. Tag nach Behandlungsbeginn (109 Tage p.i.), ausgenommen am 69. und 83. Tag (144 und 158 Tage p.i.), war kein statistisch sicherbarer Unterschied im Vergleich zu den negativen Kontrollen festzustellen (s. Abb. 8).

Hämoglobingehalt

Ähnlich wie für die Erythrozyten verläuft auch die Kurve für den Hb - Gehalt, jedoch zogen sich Abfall und Anstieg über einen längeren Zeitraum hin. Der niedrigste Gehalt war am 33. Tag nach Behandlungsbeginn (108 Tage p.i.) mit 9,59 g¹⁰⁰ erreicht. Von diesem Zeitpunkt an stieg der Hämoglobingehalt bis zum 82. Tag (157 Tage p.i.) auf 13,01 g¹⁰⁰ an und behielt einen Wert von ca. 13,00 g¹⁰⁰ bis zum Versuchsende bei. Während des Zeitraumes, in dem statistische Vergleiche durchgeführt wurden, waren alle Werte gegenüber den

Negativ-Kontrollen statistisch absicherbar erniedrigt (s. Abb. 8).

Blutsenkung (24 Std.)

Nach der Behandlung mit Suramin stieg die Blutsenkung auf 6,61 mm an und behielt diesen Wert in etwa bis zum 33. Tag nach Behandlungsbeginn (108 Tage p.i.) bei. Am 40. Tag (115 Tage p.i.) fiel ihr Wert auf 4,36. Von diesem Zeitpunkt an war eine kontinuierliche Beschleunigung der Senkung bei den behandelten Mastomys bis zum 96. Tag nach Behandlungsbeginn (171 Tage p.i.) auf 11,89 mm zu erkennen. Nach einem geringen Abfall ließ sich ein erneuter Anstieg auf 13,14 mm am 138. Tag (213 Tage p.i.) feststellen, dem ein steiler Abfall auf 6,93 mm am 152. Tag nach Behandlungsbeginn (227 Tage p.i.) folgte. Alle errechneten Werte waren gegenüber den Negativ-Kontrollen statistisch in verschiedenem Maße signifikant erhöht (s. Abb. 8).

Leukozyten

Die Leukozyten zeigten in beiden Gruppen ein stark abweichendes Verhalten. Während in Gruppe A ein Maximum von 13550 mm^3 am 26. Tag nach Behandlungsbeginn (101 Tage p.i.) zu verzeichnen war, lag der maximale Wert in Gruppe B am 20. Tag nach Behandlungsbeginn (94 Tage p.i.) bei 8400 mm^3 . Im weiteren Verlauf trat keine deutliche Veränderung auf. Statistisch leicht signifikant erniedrigt waren die Werte 2 Tage vor der Behandlung und 6 Tage nach der Behandlung (81 Tage p.i.). Im weiteren Verlauf wurden keine Signifikanzen ermittelt (s. Abb. 8).

Differentialblutbild

Kleine Lymphozyten

Der Ausgangswert der kleinen Lymphozyten betrug bei den mit L. carinii infizierten Mastomys 47,29 %. Dieser Wert fiel bis zum

12. Tag nach Behandlungsbeginn (87 Tage p.i.) auf 27,92 %. Zwischen dem 12. und dem 41. Tag (87 und 116 Tage p.i.) schwankte der prozentuale Anteil der kleinen Lymphozyten zwischen 25 % und 30 %. Darauf folgte ein Anstieg bis zu 59,25 % am 153. Tag nach Behandlungsbeginn (228 Tage p.i.). Sämtliche Werte waren bis zum 69. Tag nach Beginn der Behandlung (144 Tage p.i.) im Vergleich zu den Negativ-Kontrollen statistisch hoch signifikant verringert, ausgenommen die Werte am 34. Tag (109 Tage p.i.) und am 55. und 69. Tag (133 und 144 Tage p.i.), die sich als signifikant erwiesen (s. Abb. 9 und Tab. 14).

Große Lymphozyten

Der prozentuale Anteil der großen Lymphozyten am Differentialblutbild betrug bei Untersuchungsbeginn 23,21 %, stieg bis zum 5. Tag nach Behandlungsbeginn (80 Tage p.i.) auf 28,57 % an und fiel anschließend kontinuierlich bis zum 125. Tag (200 Tage p.i.) ab. Nach einem Ansteigen auf 18,13 % am 139. Tag (214 Tage p.i.) betrug der Prozentsatz am letzten Untersuchungstag 14,50 %. Die bis zum 19. Tag nach Behandlungsbeginn (94 Tage p.i.) ermittelten Werte waren ausschließlich hoch signifikant erhöht gegenüber den negativen Kontrollen, gefolgt von signifikanten und leicht signifikanten Werten bis zum 83. Tag nach Behandlungsbeginn (158 Tage p.i.) (s. Abb. 9 und Tab. 14).

Monozyten

Für diese Zellart wurden bei der ersten Untersuchung 0,22 % ermittelt. Dieser prozentuale Anteil erhöhte sich 5 Tage nach Behandlungsbeginn (80 Tage p.i.) auf einen leicht signifikanten Wert von 1,43 % und fiel bis zum 41. Tag (116 Tage p.i.) wieder allmählich ab. Der nun folgende Anstieg erreichte mit 2,25 % einen leicht signifikant erhöhten Wert 55 Tage nach Behandlungsbeginn (130 Tage p.i.) und mit 3,0 % einen signifikant erhöhten Wert am 69. Tag nach Behandlungsbeginn (144 Tage p.i.). Nach einem Abfall



Abb. 8: Darstellung der Blutbefunde bei mit *L. carinii* infizierten und mit Suramin behandelten *M. natalensis* (Gruppe VII)
Vergleiche Abbildung 2

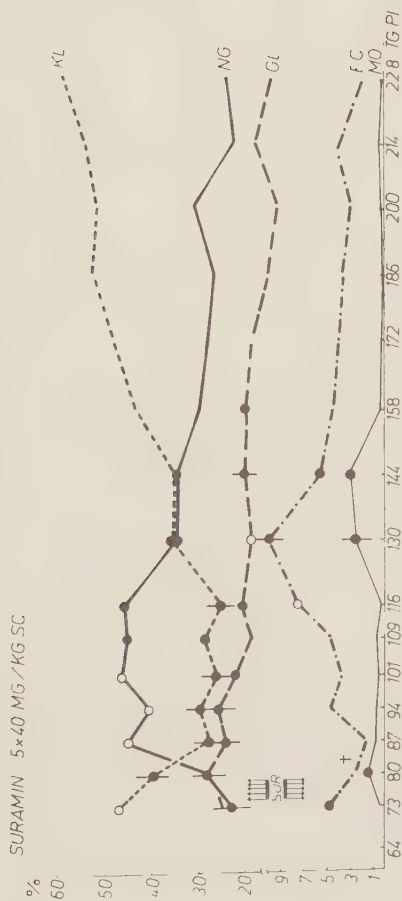


Abb. 9: Darstellung der Blutbefunde (Differentialblutbild) bei mit *L. carinii* infizierten und mit Suramin behandelten *M. natalensis* (Gruppe VII)

Tabelle 14: Differentialblutbild der Gruppe VII

Tage p. i.		73	80	87	94	101	109	116	
Anzahl Tiere		7	7	6	6	4	4	4	
Lympho- zyten	GR. KL.	$\bar{x}$	47,29	39,86	27,92	29,09	26,75	29,38	25,13
		s	6,05	9,54	7,47	8,31	10,82	14,83	15,68
		$\bar{x}$	23,21	28,57	24,75	25,00	22,00	19,25	21,00
		s	4,96	5,72	1,17	3,23	10,10	3,77	8,40
Neutrophile Granulozyten	SEG. STAB. MY.	$\bar{x}$	1,79	2,15	6,92	3,43	1,38	0,50	2,50
		s	1,85	1,84	4,31	2,36	1,38	0,41	1,82
		$\bar{x}$	14,07	15,36	31,09	23,17	22,50	23,88	25,00
		s	4,44	6,38	10,71	6,34	9,97	9,15	11,58
	GES.	$\bar{x}$	8,57	9,93	7,09	14,42	22,50	21,50	18,75
		s	6,56	5,08	2,31	8,12	1,58	10,84	7,36
		$\bar{x}$	25,15	27,43	45,09	40,92	46,88	45,88	46,25
		s	7,05	8,22	13,52	11,38	18,13	14,75	16,23
Eosinophile Granulozyten	SEG. STAB. MY.	$\bar{x}$	2,29	1,50	1,00	2,67	1,50	2,50	3,25
		s	1,55	1,26	1,00	1,57	1,58	1,78	2,53
		$\bar{x}$	2,43	1,22	0,59	1,92	2,38	2,25	3,88
		s	1,46	0,70	0,59	1,83	1,93	0,96	2,50
	GES.	$\bar{x}$	0,15	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	0,38
		s	0,25	0,00	0,00	0,41	0,00	0,00	0,48
		$\bar{x}$	4,86	2,71	1,58	4,75	3,88	4,75	7,50
		s	2,10	1,80	1,16	3,13	3,50	2,60	5,34
Mono- zyten		$\bar{x}$	0,22	1,43	0,84	0,75	0,50	0,75	0,13
		s	0,40	0,89	1,37	0,68	0,71	0,65	0,24

auf einen nicht mehr signifikanten Anteil von 0,38 % am 83. Tag nach Beginn der Behandlung (158 Tage p. i.) blieb dieser Wert bis zum Ende der Untersuchung relativ konstant erhalten (s. Abb. 9 und Tab. 14).

130	144	158	172	186	200	216	228
4	4	4	4	4	4	4	4
34,88	35,38	44,38	48,29	53,25	52,00	54,50	59,25
11,51	13,92	15,50	10,82	6,74	24,45	13,16	10,99
20,00	20,88	20,13	16,75	15,25	13,38	18,13	14,50
7,89	2,50	2,84	1,77	1,26	2,25	7,47	6,12
0,25	0,75	1,88	1,13	2,00	0,13	0,38	0,13
0,28	0,63	0,85	0,89	2,74	0,24	0,75	0,24
8,75	16,38	13,63	12,07	14,50	10,13	6,75	9,50
1,50	6,86	6,98	4,44	6,54	4,25	3,01	3,32
25,50	18,13	15,38	17,93	11,13	21,25	15,75	16,13
4,69	8,42	12,73	10,69	7,35	16,01	6,86	7,18
35,13	35,13	30,63	31,09	27,63	31,50	22,88	24,25
6,91	12,23	12,47	11,38	6,92	15,03	5,66	5,70
1,75	1,75	1,63	1,00	1,25	0,25	1,75	0,38
1,19	0,65	1,49	0,65	0,28	0,28	1,94	0,48
6,25	3,63	2,88	2,38	2,50	2,25	2,38	1,50
2,40	1,93	1,89	0,59	0,82	0,65	0,75	0,57
0,75	0,25	0,00	0,25	0,00	0,38	0,00	0,00
0,96	0,50	0,00	0,32	0,00	0,48	0,00	0,00
10,00	5,63	4,50	3,63	3,75	2,88	4,13	1,88
2,16	2,78	2,16	1,03	0,65	1,25	1,65	1,03
2,25	3,00	0,38	0,24	0,13	0,25	0,38	0,13
1,32	1,58	0,75	0,40	0,24	0,28	0,48	0,24

Neutrophile Granulozyten

Die neutrophilen Granulozyten zeigten im Vergleich zu den kleinen Lymphozyten ein fast entgegengesetztes Verhalten. Sie stiegen von ihrem Ausgangswert von 25,15 % bis zum 12. Tag nach Behandlungsbeginn (87 Tage p.i.) auf 45 % und behielten diesen Wert bis zum 41. Tag (116 Tage p.i.) in etwa bei. Darauf folgte ein

anfangs steiler, dann allmählicher, lediglich von einem kurzen Anstieg am 125. Tag (200 Tage p. i.) unterbrochener Abfall bis zum 153. Tag nach Behandlungsbeginn (228 Tage p. i.). Trotz der hohen Prozentzahlen ergaben die statistischen Berechnungen nur leicht signifikant bzw. signifikant erhöhte Werte bis 55. Tag nach Behandlungsbeginn (130 Tage p. i.). In diesem Versuch war der prozentuale Anteil der unreiferen Zellformen zeitweise vermehrt, am stärksten nach der Behandlung, wobei sich zwischen 5 und 55 Tagen nach Behandlungsbeginn (80 und 130 Tage p. i.) die Werte für die Stabkernigen zwischen 22,50 und 31,09 % bewegten. Im weiteren Verlauf fielen sie bis auf 9,5 % ab. Ähnlich verhielten sich die Myelozyten, die mit 6,92 % ihren höchsten Wert zu gleicher Zeit wie die Stabkernigen (12 Tage nach Behandlungsbeginn, 87 Tage p. i.) erreicht hatten. Die neutrophilen Segmentkernigen zeigten maximale Werte zeitlich nach den höchsten Werten für die Stabkernigen (s. Abb. 9 und Tab. 14).

Eosinophile Granulozyten

Die eosinophilen Granulozyten fielen nach der Behandlung mit Suramin von ihrem anfänglichen Wert von 4,86 % auf einen prozentualen Anteil von 0,84 % am 12. Tag nach Behandlungsbeginn (87 Tage p. i.) ab. Nun folgte ein annähernd gleichmäßiger Anstieg, wobei nach einem, im Vergleich zu den nicht mit L. carinii infizierten M. natalensis, leicht signifikant erhöhtem Wert (7,50 %) am 41. Tag nach Behandlungsbeginn (116 Tage p. i.) am 55. Tag (130 Tage p. i.) der hoch signifikante Wert von (10,00 %) ermittelt werden konnte. Von diesem Zeitpunkt an fielen die eosinophilen Granulozyten über einen letzten signifikant erhöhten Wert (5,63 %) am 69. Tag nach Behandlungsbeginn (144 Tage p. i.) allmählich bis zum Ende der Untersuchung ab, einen leichten Anstieg am 139. Tag nach Beginn der Behandlung (214 Tage p. i.) ausgenommen. Der Prozentsatz für die Eosinophilen wurde auch hier überwiegend von Myelozyten und Stabkernigen gebildet (s. Abb. 9 und Tab. 14).

d. Suramin - Diaethylcarbamazin (Gruppe VIII)

Behandlung L. carinii infizierter M. natalensis mit Suramin (SUR) 76 - 80 Tage p.i. und Diaethylcarbamazin (DEC) 92 - 96 Tage p.i.

Verlauf der Mikrofilariämie.

Der Verlauf der Mikrofilariämie war in den Gruppen A und B unterschiedlich. In der Gruppe A stieg die Anzahl der Mikrofilarien im peripheren Blut nach der Suramin-Behandlung von $424 / \text{mm}^3$ einen Tag vor der Behandlung auf $644 / \text{mm}^3$ bis zum 6. Tag nach Behandlungsbeginn (82 Tage p.i.) an. Dem sich anschließenden leichten Abfall folgte 4 Tage nach Behandlungsbeginn mit Diaethylcarbamazin (20 Tage n. SUR, 96 Tage p.i.) eine rapide Reduktion der Mikrofilarien auf einen Wert von $3 \text{ Mf.} / \text{mm}^3$ Blut. Einem leichten Anstieg auf $63 \text{ Mf.} / \text{mm}^3$ am 34. Tag n. SUR bzw. 18. Tag n. DEC (110 Tage p.i.) folgte ein allmählicher Abfall, bis ab 96 Tage n. SUR- bzw. 80 Tage n. DEC-Behandlung (172 Tage p.i.) keine Mikrofilarien mehr nachgewiesen werden konnten.

In der Gruppe B behielten die Mikrofilarien bis zum 12. Tag nach der Suramin-Behandlung ihren Wert von $395 / \text{mm}^3$ Blut in etwa bei und fielen 4 Tage nach Behandlungsbeginn mit DEC (20 Tage n. SUR, 96 Tage p.i.) auf $1 \text{ Mf.} / \text{mm}^3$ Blut ab. Im weiteren Verlauf blieb die Anzahl der Mikrofilarien $/ \text{mm}^3$ Blut unter 15. Am 54. Tag n. SUR- bzw. 38. Tag n. DEC-Behandlung (130 Tage p.i.) konnten im peripheren Blut keine Mikrofilarien mehr nachgewiesen werden. 68 Tage n. SUR, 52 Tage n. DEC (144 Tage p.i.) traten noch einmal $3 \text{ Mikrofilarien} / \text{mm}^3$ Blut auf, solche konnten aber am 82. Tag n. SUR, 66. Tag n. DEC (158 Tage p.i.) nicht mehr beobachtet werden (s. Abb. 10).

Sektionsergebnisse (s. Tab. 15)

Die bei der Sektion dieser Gruppe 218 Tage p.i. (142 Tage n. SUR, 126 Tage n. DEC) aus der Pleurahöhle entnommenen Konglomerate von Makrofilarienresten waren durchschnittlich kleiner als bei

Tabelle 15: Sektionsergebnisse der Gruppe VIII

Gruppe	Anz. Tiere	Anzahl Makrofilarien						rel. Milzgr.	
		00 ++		00 ⁺		Gesamt			
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
VIII	A 3	-	-	-	-	-	-	0,61	0,23
	B 4	-	-	-	-	-	-	1,27	0,46

Gruppe VII (ca. linsengroß), wobei nicht mehr die sehr deutlich sichtbaren, verkalkten Makrofilarienstrukturen im Vordergrund standen, sondern die Reste hatten mehr bindegewebigen Charakter mit kaum sichtbaren Makrofilarien angenommen.

Erythrozyten

Die Zahl der Erythrozyten / mm³ Blut fiel von einem Ausgangswert von 7,66 Mill. / mm³ allmählich über leicht signifikant erniedrigte Werte auf einen signifikant erniedrigten Wert von 5,53 Mill. mm³ am 41. Tag n. SUR, 25. Tag n. DEC (117 Tage p.i.) ab. Danach stieg die Anzahl der Erythrozyten bis zum 69. Tag n. SUR, 53. Tag n. DEC (145 Tage p.i.) wieder bis auf 8,06 Mill. mm³ Blut an. Die Mastomys behielten bis zum Ende der Untersuchung einen etwas niedrigeren Wert recht gleichmäßig bei. Ab 69. Tag n. SUR, 53. Tag n. DEC (145 Tage p.i.) konnte im Vergleich zu den Kontrolltieren kein statistisch absicherbarer Unterschied mehr festgestellt werden (s. Abb. 10).

Hämoglobingehalt

Bei der ersten Untersuchung wurde für die behandelten Mastomys ein Hämoglobingehalt von 12,71 g% ermittelt. Dieser Wert erniedrigte sich auf 9,91 g% 12 Tage n. SUR (88 Tage p.i.) und stieg 4 Tage n. DEC, 20 Tage n. SUR (96 Tage p.i.) von 10,01 g% stetig auf

einen Wert von 14,43 g $\frac{O_2}{100\text{g}}$ bis zum 82. Tag n. SUR, 66. Tag n. DEC (158 Tage p.i.) an. Der g $\frac{O_2}{100\text{g}}$ - Gehalt wurde mit minimalen Abweichungen bis zum Ende der Untersuchung beibehalten. Im Vergleich zu den Negativ-Kontrollen signifikant erniedrigte Werte konnten nach dem 40. Tag n. SUR, 24. Tag n. DEC (116 Tage p.i.) nicht mehr ermittelt werden (s. Abb. 10).

Blutsenkung (24 Std.)

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen erhöhte sich von 4,25 mm zu Versuchsbeginn auf 7,21 mm 12 Tage n. SUR, (88 Tage p.i.). Fast der gleiche Wert (7,15 mm) wurde 4 Tage n. DEC (20 Tage n. SUR, 96 Tage p.i.) gefunden, worauf ein Abfall auf 3,85 mm eintrat (26 Tage n. SUR, 10 Tage n. DEC, 102 Tage p.i.). Von diesem Zeitpunkt an nahm die Senkungsgeschwindigkeit stark zu und erreichte den maximalen Wert von 14,94 mm 54 Tage n. SUR, 38 Tage n. DEC (130 Tage p.i.). Einem erneuten Rückgang bis zum 96. Tag n. SUR, 80. Tag n. DEC (172 Tage p.i.) auf 6,81 mm folgte wiederum ein Anstieg bis zum 124. Tag n. SUR, 108. Tag n. DEC (200 Tage p.i.) mit einem darauffolgenden steilen Abfall auf 6,44 mm am letzten Untersuchungstag. Alle Werte, bis auf den am 26. Tag n. SUR, 10. Tag n. DEC (102 Tage p.i.) ermittelten Befund, waren im Verlauf des Versuches gegenüber den nicht infizierten Kontrolltieren statistisch absicherbar erhöht (s. Abb. 10).

Leukozyten

Der Kurvenverlauf für die Leukozyten ist bei beiden Gruppen (A u. B) sehr ähnlich. Beide Kurven erreichen nach einem steilen Anstieg ihre maximalen Werte 20 Tage n. SUR, 4 Tage n. DEC (96 Tage p.i.). Dieser beträgt in Gruppe A 13913 Leukozyten / mm³, in Gruppe B 12780 Leukozyten / mm³ Blut. Einem Abfall bis auf 6783 / mm³ (Gruppe A) bzw. 6550 / mm³ (Gruppe B) am 41. (40.) Tag n. SUR, 25. (24.) Tag n. DEC (117 (116) Tage p.i.) folgt ein erneuter allmählicher Anstieg auf Werte um 10483 Leukozyten / mm³

in Gruppe A (83 Tage n. SUR, 67 Tage n. DEC, 159 Tage p.i.) und auf 9838 / mm³ in der Gruppe B zum gleichen Zeitpunkt. Während von nun an in Gruppe A nur ein unbedeutender Abfall am 97. Tag n. SUR, 80. Tag n. DEC (173 Tage p.i.) zu verzeichnen war, war dieser Abfall in Gruppe B deutlicher (5914 Leukozyten / mm³) und mit steilerem Anstieg bis zum Ende der Untersuchung. Bis auf den leicht signifikant erniedrigten Wert am 20. Tag n. SUR, 4. Tag n. DEC (96 Tage p.i.) mit 13913 Leukozyten / mm³ konnten statistisch keine Unterschiede im Vergleich zu den nicht infizierten Kontrolltieren ermittelt werden (s. Abb. 10).

Differentialblutbild

Kleine Lymphozyten

Der prozentuale Anteil der kleinen Lymphozyten fiel 6 Tage n. SUR (82 Tage p.i.) von 54,09 % steil auf 23,25 % ab. Von diesem Tag an war ein ununterbrochener steiler Anstieg der Werte auf 54,84 % (55 Tage n. SUR, 39 Tage n. DEC, 131 Tage p.i.), mit anschließendem Abfall bis zum 83. Tag n. SUR, 67. Tag n. DEC (159 Tage p.i.) auf 43,50 % zu verzeichnen. Von diesem Zeitpunkt an nahm die Anzahl der kleinen Lymphozyten wieder zu und schwankte während der letzten drei Untersuchungen zwischen 50 und 55 %. Die statistischen Berechnungen ergaben hoch signifikante Verminderungen im Vergleich zu den Kontrolltieren 6 und 13 Tage n. SUR (82 und 89 Tage p.i.) und signifikante Verminderungen vom 4. - 25. Tag n. DEC, 20. - 41. Tag n. SUR (96 - 117 Tage p.i.). Ein erneuter leicht signifikanter Unterschied war am 69. Tag n. SUR, 53. Tag n. DEC (145 Tage p.i.) errechenbar (s. Abb. 11 und Tab. 16).

Große Lymphozyten

Der Prozentsatz der großen Lymphozyten stieg von 14,75 % bei der ersten Untersuchung auf 34,92 % am 13. Tag n. SUR (89 Tage p.i.)

und fiel von diesem Zeitpunkt bis zum 20. Tag n. SUR, 4. Tag n. DEC (96 Tage p.i.) auf 22,25 %. Bis zum 69. Tag n. SUR, 53. Tag n. DEC wurden Werte zwischen 20 und 25 % festgestellt, wobei alle bis dahin ermittelten Werte im Vergleich zu den nicht mit L. carinii infizierten M. natalensis in verschiedenem Maße statistisch absicherbar erhöht waren. Nach dem bis zum 83. Tag n. SUR, 67. Tag n. DEC (159 Tage p.i.) erfolgten steilen Abfall auf 13 % änderte sich dieser Wert bis zum Ende der Untersuchung nur noch unwesentlich. Statistische Unterschiede im Vergleich zu den Kontrolltieren waren nach dem 69. Tag n. SUR, 53. Tag n. DEC, 145. Tag p.i. nicht mehr festzustellen (s. Abb. 11 und Tab. 16).

Monozyten

Der prozentuale Anteil der Monozyten lag zu Beginn der Untersuchung bei 1,17 %, fiel im Versuchsverlauf bis zum 69. Tag n. SUR, 53. Tag n. DEC (145 Tage p.i.) auf 0 %, stieg jedoch im Verlauf der weiteren Untersuchung wieder allmählich an. Der einzige leicht signifikant erhöhte Wert zeigte sich am 20. Tag n. SUR, 4. Tag n. DEC (96 Tage p.i.) (s. Abb. 11 und Tab. 16).

Neutrophile Granulozyten

Der maximale Wert für die neutrophilen Granulozyten wurde 6 Tage n. SUR (82 Tage p.i.) mit 47,35 % erreicht. Ihm folgte ein steiler Abfall auf 25,84 % 13 Tage n. SUR (89 Tage p.i.). Bis zum 4. Tag n. DEC, 20. Tag n. SUR (96 Tage p.i.) konnte ein erneutes Ansteigen der neutrophilen Granulozyten auf 24,0 % festgestellt werden, gefolgt von einem allmählichen Abfall auf 21,17 % 55 Tage n. SUR, 39 Tage n. DEC (131 Tage p.i.). Von diesem Untersuchungstag an stiegen die neutrophilen Granulozyten bis zum 83. Tag n. SUR, 67. Tag n. DEC (159 Tage p.i.) steil auf 40,84 % an, worauf bis zum Ende der Untersuchungen ein allmähliches Abfallen auf 28,75 % erfolgte. Die statistischen Berechnungen ergaben einen hoch signifikant erhöhten Wert am 6. Tag n. SUR (82 Tage p.i.) und einen



Abb. 10: Darstellung der Blutbefunde bei mit *L. carinii* infizierten und mit Suramin + Diaethylcarbamazin behandelten *M. natalensis* (Gruppe VIII)
Vergleiche Abbildung 2

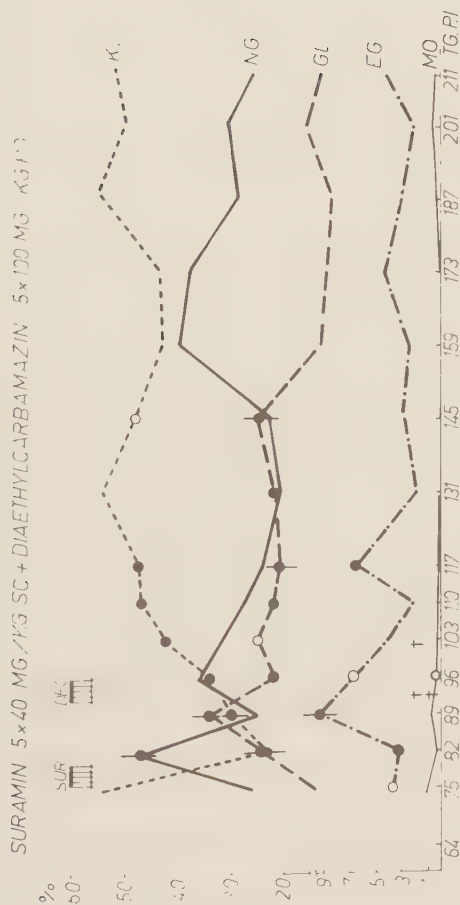


Abb. 11: Darstellung der Blutbefunde (Differentialblutbild) bei mit L. carinii infizierten und mit Suramin + Diaethylcarbamazin behandelten M. natalensis (Gruppe VIII)

Tabelle 16: Differentialblutbild der Gruppe VIII

Tage p. i.		75	82	89	96	103	110	117	
Anzahl Tiere		6	6	6	4	3	3	3	
Lympho- zyten	KL.	$\bar{x}$	54,09	23,25	30,00	34,63	42,67	47,50	47,67
		s	4,38	6,90	3,21	12,06	7,95	8,13	5,21
	GR.	$\bar{x}$	14,75	24,67	34,92	22,25	23,47	22,33	21,00
		s	2,25	5,72	5,04	6,06	14,80	6,51	1,32
Neutrophile Granulozyten	SEG. STAB. MY.	$\bar{x}$	0,58	1,00	0,17	0,75	0,00	0,17	1,00
		s	0,49	0,55	0,41	0,65	0,00	0,30	0,50
		$\bar{x}$	13,50	20,25	11,50	11,50	12,50	11,35	9,17
		s	4,72	7,35	4,79	1,92	5,22	9,78	5,84
	SEG.	$\bar{x}$	12,17	27,09	14,17	24,00	18,17	14,83	14,50
		s	5,03	7,17	6,66	11,81	5,35	9,29	1,32
	GES.	$\bar{x}$	26,25	47,35	25,84	36,25	30,37	27,83	24,67
		s	2,86	11,48	5,01	11,51	3,55	9,50	4,73
Eosinophile Granulozyten	SEG. STAB. MY.	$\bar{x}$	1,42	1,83	3,08	2,13	1,50	1,17	3,33
		s	2,84	1,25	1,11	1,44	2,18	1,61	1,89
		$\bar{x}$	2,33	1,67	5,42	4,50	2,50	1,00	3,00
		s	0,61	1,08	2,40	1,82	3,50	0,50	1,32
	SEG.	$\bar{x}$	0,00	0,08	0,25	0,13	0,00	0,00	0,17
		s	0,00	0,20	0,26	0,24	0,00	0,00	0,30
	GES.	$\bar{x}$	3,75	3,58	9,25	6,75	4,00	2,17	6,50
		s	1,29	1,32	2,42	2,33	5,63	2,02	2,00
Mono- zyten		$\bar{x}$	1,17	0,25	0,50	0,13	0,17	0,17	0,17
		s	1,66	0,26	1,00	0,24	0,30	0,30	0,30

signifikant erhöhten Wert am 20. Tag n. SUR, 4. Tag n. DEC (96 Tage p. i.).

Im Gegensatz zu den mit Suramin allein behandelten Mastomys war bei dieser Versuchsgruppe der Prozentsatz für die neutrophilen Stabkernigen nur zu einem Zeitpunkt, und zwar am 6. Tag n. SUR (20,25 %) stark erhöht. Im weiteren Verlauf fiel ihr Anteil auch nicht allmählich ab, sondern zeigte nach vorübergehendem Abfall

131	145	159	173	187	201	211
3	3	3	3	3	3	3
54,84	48,50	43,50	44,17	55,84	50,34	52,25
3,79	6,39	8,35	8,09	4,65	8,51	9,55
22,00	25,67	13,00	12,50	11,50	14,00	13,75
5,22	2,85	2,61	2,65	0,50	4,36	3,18
0,50	0,67	0,17	0,67	1,83	1,50	1,50
0,50	1,16	0,30	0,58	0,77	1,50	1,41
9,17	11,83	12,23	13,33	14,83	14,67	9,75
4,07	7,01	1,76	4,31	2,93	7,98	4,60
11,50	10,33	28,34	24,50	12,33	15,67	17,50
7,21	2,93	12,07	15,63	6,53	9,29	4,24
21,17	22,83	40,84	38,84	29,00	31,83	28,75
3,33	7,25	13,14	14,69	4,36	8,89	5,30
0,83	1,83	0,83	2,33	2,17	1,50	3,50
1,04	2,02	0,77	2,36	1,04	1,50	2,83
1,00	1,17	1,83	2,00	0,83	1,17	1,50
1,32	0,77	1,26	2,60	0,77	0,77	1,41
0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,17	0,00
0,00	0,00	0,00	0,00	0,30	0,30	0,00
1,83	3,00	2,67	4,33	3,17	2,83	5,00
1,26	2,78	2,02	4,93	1,89	2,02	4,24
0,17	0,00	0,00	0,17	0,50	1,00	0,25
0,30	0,00	0,00	0,30	0,50	1,32	0,35

eine steigende Tendenz. Das gleiche gilt für die Myelozyten, die ihre höchsten Werte gegen Versuchsende erreichten (1,83 %). Ganz erheblichen Schwankungen waren die neutrophilen Segmentkernigen unterworfen, mit 2 Gipfeln am 6. Tag n. SUR (27,09 %) und am 83. Tag n. SUR, 67. Tag n. DEC (159 Tage p.i.) (28,34 %) (s. Abb. 11 und Tab. 16).

Außer einem höheren Milzgewicht hatten die Nieren der behandelten Mastomys im Gegensatz zu denen der Kontrolltiere eine blaß graubraune Farbe. Bei den anderen Organen konnten makroskopisch keine Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Mastomys festgestellt werden.

Erythrozyten

Bis zum 33. Tag n. SUR, 19. Tag n. DEC verlief die Kurve bei behandelten und Kontrolltieren ähnlich. Ab diesem Zeitpunkt stieg die Anzahl der Erythrozyten / mm^3 bei den Kontrollen weiter an, während bei den behandelten Tieren ein Abfall auf 6,19 Mill. / mm^3 eintrat, gefolgt von einem allmählichen Anstieg auf 7,56 Mill. / mm^3 am Versuchsende. Die Zahl der Erythrozyten war am 40. Tag n. SUR, 26. Tag n. DEC signifikant und am 54. Tag n. SUR, 40. Tag n. DEC leicht signifikant erniedrigt gegenüber den Kontrolltieren (s. Abb. 12).

Hämoglobingehalt

Die Kurve für den Hämoglobingehalt verläuft bei den behandelten Tieren und den Kontrolltieren den jeweiligen Kurven für die Erythrozyten fast parallel, wie aus der Abbildung ersichtlich ist. Im Vergleich zu den Kontrolltieren war der Hämoglobingehalt vom 26. - 40. Tag n. SUR, 12. - 26. Tag n. DEC leicht signifikant erniedrigt (s. Abb. 12).

Blutsenkung (24 Std.)

Während die Blutsenkung bei den Kontrolltieren im Verlauf des Versuches zwischen 2 und 3 mm schwankte, war bei den behandelten Tieren am 12. Tag n. SUR ein Anstieg auf 4,90 mm zu verzeichnen, dem ein Abfall bis zum 26. Tag n. SUR, 12. Tag n. DEC folgte. Durch einen erneuten Anstieg wurde 40 Tage n. SUR, 26 Tage n. DEC der leicht signifikant erhöhte Wert von 9,31 mm erreicht. Von diesem Zeitpunkt an verlangsamte sich die Senkungsgeschwindigkeit

bis zur letzten Untersuchung auf 5,83 mm. Außer dem oben erwähnten Wert konnten keine Signifikanzen gegenüber den Kontrollen ermittelt werden (s. Abb. 12).

Leukozyten

Wie bei dem Verlauf der Blutsenkung, ergaben sich auch bei den Leukozyten erhebliche Unterschiede zwischen den behandelten Tieren und den Kontrolltieren. Bei den Kontrollen stieg die Anzahl der Leukozyten von $6592 / \text{mm}^3$ bei Versuchsbeginn auf $8100 / \text{mm}^3$ an, während zum gleichen Zeitpunkt die behandelten Tiere 13180 Leukozyten / mm^3 Blut erreichten (19 Tage n. SUR, 5 Tage n. DEC). Bei den Kontrollen fiel der Wert der Leukozyten / mm^3 Blut bis zur nächsten Untersuchung ab und stieg dann bis zum Ende der Untersuchung auf $8550 / \text{mm}^3$ allmählich an. Bei den behandelten Mastomys fiel nach dem 19. Tag n. SUR, 5. Tag n. DEC die Leukozytenzahl / mm^3 Blut bis zum 40. Tag n. SUR, 26. Tag n. DEC ab und behielt bis zum Ende einen Wert von ca. $8100 / \text{mm}^3$ bei. Als leicht signifikant erhöht wurde für den 19. Tag n. SUR, 5. Tag n. DEC der Wert 13500 Leukozyten / mm^3 errechnet, während die 2 nachfolgenden Werte signifikant waren (s. Abb. 12).

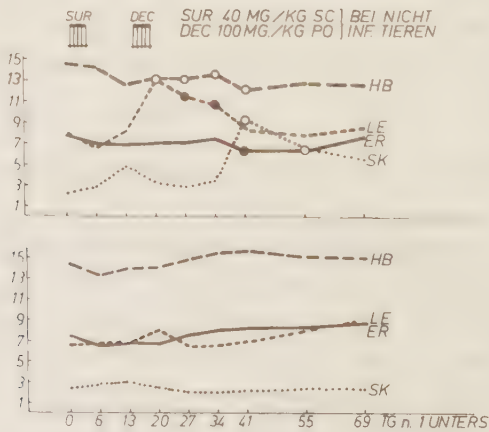


Abb. 12: Darstellung der Blutbefunde bei nicht infizierten, mit Suramin und Diaethylcarbamazin behandelten M. natalensis und von Kontrolltieren (Gruppe IX)

D. DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen entsprachen hinsichtlich des Verlaufes der Litomosoides carinii - Infektion in Mastomys natalensis den von LÄMMLER, SAUPE und HERZOG (1968) sowie PRINGLE und KING (1968) gemachten Erfahrungen. Die in die Untersuchungen einbezogenen filariciden Substanzen Diaethylcarbamazin, HOE 258 V und Suramin ließen eine chemotherapeutische Wirksamkeit erkennen, wie sie für die L. carinii - Infektion der M. natalensis von LÄMMLER, HERZOG und SCHÜTZE (1971 a, b, c) aufgezeigt wurde. Dabei ist zu vermerken, daß die Substanz HOE 258 V der von LÄMMLER et al. verwendeten Substanz HOE 33258 bis auf einen Zusatz von 0,5 % Lidocain entspricht.

Hämatologische Untersuchungen bei kleinen Nagetieren sind durch die zur periodischen Entnahme zur Verfügung stehenden geringen Blutmengen der Versuchstiere erschwert. Es muß verhindert werden, daß die Blutentnahme allein bereits zu Veränderungen im Blutbild führt. Durch die Aufteilung der geplanten Untersuchungen auf jeweils 2 Gruppen, das Auszählen von Leukozyten und Mikrofilarien mit der gleichen Pipettenfüllung sowie der Benutzung einer Blutsenkungsmethode, mit der sich die Senkungsgeschwindigkeit unter Verwendung von 0,05 ml Blut bestimmen ließ, war es möglich, die Blutmenge pro Tier und Untersuchung auf ca. 0,15 - 0,18 ml zu beschränken (vergl. FELDT und SCHÄFER, 1938; HAAM, 1931; FEY, 1956).

Wie aus der Abb. 3 für die Gruppen II A und B (nicht infizierte, unbehandelte Kontrolltiere) zu ersehen ist, wurden die ermittelten hämatologischen Daten durch die periodische Blutentnahme offensichtlich nicht beeinflusst.

Die in den Gruppen I A und B (Abb. 2) aufgetretenen Veränderungen im Blutstatus können als durch das Altern der Tiere bedingt angesehen werden, wobei diese bis zu einem Alter der Mastomys von ca. 3 Monaten beobachtet werden konnten.

Anstiege im Hämoglobingehalt und in der Anzahl der Erythrozyten sind mit zunehmendem Alter auch bei Ratten und Mäusen (HAAM, 1931; FLAUM, 1931; SCHERMER, 1958; VON HEINECKE, 1962) sowie, ab verschiedenen Zeitpunkten nach der Geburt, auch bei einer Reihe anderer Tiere (vergl. WELS, 1967) zu beobachten. Nach KLIENE-BERGER und CARL (1927) sollen allerdings die Anzahl der Erythrozyten und der Hb - Gehalt vom Alter der Ratten unabhängig sein.

Für das Differentialblutbild und die Gesamtzahl der Leukozyten fand WOENCKHAUS (1927) (zit. b. SCHERMER, 1958) bei Ratten keine Verschiebung mit dem Alter. Dagegen beobachteten GOWAN und CALHOUN 1943 (zit. b. VON HEINECKE, 1962) bei Mäusen eine ansteigende Leukozytengesamtzahl. FEY (1956) fand eine gleichbleibende Gesamtzahl an Leukozyten, aber eine Verschiebung im Differentialblutbild. (Abfall der Granulozyten, Anstieg von Lymphozyten bei einer Entnahme von 0,2 ml Blut in 5-tägigem Abstand). Ähnliche Befunde bei Mäusen erhoben auch andere Autoren (vergl. VON HEINECKE, 1962).

In den eigenen Untersuchungen bei der Mastomys natalensis stieg mit zunehmendem Alter die Anzahl der Granulozyten und es fiel der prozentuale Anteil der Lymphozyten, während die Gesamtzahl der Leukozyten eher zunehmende Tendenz aufwies.

Hämatologische Untersuchungen bei infizierten, unbehandelten

M. natalensis

Die Veränderungen im Blutbild der M. natalensis im Gefolge einer L. carinii - Infektion waren im Verlauf der Präpatenz gering. Dieses verschlechterte sich erst mit dem Auftreten der Mikrofilarien im peripheren Blut, vor allem mit zunehmender Infektionsdauer und Erhöhung der Mikrofilariämie (vergl. Abb. 5).

So konnten während der Präpatenz statistisch signifikante Unterschiede zu den Kontrolltieren nur vereinzelt ermittelt werden.

Der steile Anstieg der Gesamtleukozytenzahl ab 13 Tage p.i. war

im Vergleich zu den nicht infizierten Kontrolltieren bei den Gruppen I A und B statistisch nicht absicherbar. Signifikant erhöht war dagegen der Wert für die Blutsenkung am 27. Tag p.i. sowie der prozentuale Anteil der eosinophilen Granulozyten am 8. Tag nach der Infektion. Die erste Reaktion der Mastomys auf die L. carinii - Infektion war demnach eine Vermehrung der eosinophilen Granulozyten im Blut.

Im Gegensatz dazu zeigte die weiße Ratte nach RHODE (1959) zu diesem Zeitpunkt keine Zunahme der eosinophilen Granulozyten. Eine solche Reaktion scheint auch bei der Baumwollratte nicht aufzutreten (WHARTON, 1947), wohingegen PACHECO (1970) nach Infektion mit Dipetalonema viteae bei Hamstern einen schwachen und bei Meriones unguiculatus einen starken Anstieg der eosinophilen Granulozyten bis zum 14. Tag p.i. beobachten konnte.

Mit der Weiterentwicklung der Parasiten scheinen sich die Leukozyten zu vermehren, was sich aber, wie bereits ausgeführt, statistisch nicht absichern ließ.

Ein erhöhter Wert für die Blutsenkung fällt in den Zeitraum, in dem die 4. Häutung der Parasiten stattfindet (SCOTT, MACDONALD und Terman, 1951). Daß in diesem Zeitraum deutliche Reaktionen des Wirtes auftreten, geht auch daraus hervor, daß 3 Wochen p.i. eine Erhöhung der Serumglobuline zu beobachten ist (ZAHNER et al. 1970).

Erst mit dem Auftreten der Mikrofilarien im peripheren Blut kam es z.T. zu erheblichen Veränderungen der hämatologischen Befunde im Vergleich zu den nicht infizierten Kontrolltieren, die sich in der Mehrzahl auch statistisch absichern ließen (s. Abb. 5). Diese Veränderungen äußerten sich in einer Verringerung der Anzahl der Erythrozyten und des Hb - Gehaltes, einer Leukopenie und einer beschleunigten Blutsenkung, wobei sie mit zunehmender Infektionsdauer und Infektionsstärke deutlicher wurden. Die Untersuchungen im Differentialblutbild ergaben eine relative und absolute Abnahme der kleinen Lymphozyten, relative und absolute (ausgenommen die 4 letzten Untersuchungen) Zunahme der großen Lymphozyten, zeitweilige relative

Zunahme und stets absolute Abnahme der neutrophilen Granulozyten, relative und absolute (ausgenommen die 3 letzten Untersuchungen) Zunahme der eosinophilen Granulozyten, relative und absolute Zunahme der Monozyten.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Befunden beobachtete WHARTON (1947) bei der L. carinii - Infektion der Baumwollratte eine relative Lymphozytose und eine Neutropenie. Die eosinophilen Granulozyten lagen mit durchschnittlich $2,2\%$ bei der Baumwollratte unter dem Ergebnis bei der Mastomys natalensis. FERNEX (1962) gelang es ebenfalls nicht, eine Hypereosinophilie bei diesem Wirt zu erzeugen. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß von WHARTON bei nicht infizierten Baumwollratten keine, bei den nicht infizierten Mastomys im vorliegenden Versuch hingegen um 2% eosinophile Granulozyten gefunden wurden.

Die Ergebnisse von RHODE (1959) sind hier nur bedingt zu einem Vergleich heranzuziehen, da sämtliche Versuchstiere bis zum 125. Tag p.i. seziiert wurden und dabei nur tote Filarien in der Pleurahöhle festgestellt werden konnten. Mikrofilarien traten in nur geringer Dichte bei 9 von 10 Tieren auf. RHODE (1959) fand bei den L. carinii infizierten Tieren 8000 - 15000 und bei den Kontrolltieren 9000 - 15400 Leukozyten. Die Anzahl der Erythrozyten zeigte nur geringe Unterschiede zwischen den infizierten Versuchstieren und Kontrolltieren. Erst 14 Tage nach der Präpatenz beobachtete RHODE eine Eosinophilie. Der prozentuale Anteil der eosinophilen Granulozyten stieg bei den Albinoratten somit später als in den eigenen Versuchen mit M. natalensis an. Die anderen Blutuntersuchungsbefunde ließen bei der weißen Ratte im Gegensatz zur M. natalensis keine infektionsbedingten Veränderungen erkennen.

Wenn man annimmt, daß die Mikrofilarien als wichtiger, die hämatologischen Veränderungen auslösender Faktor anzusehen sind - die Versuchsergebnisse, auch unter Einbeziehung der noch zu diskutierenden Ergebnisse nach medikamenteller Therapie deuten darauf hin - wären die unterschiedlichen Reaktionen zu erklären.

An die Baumwollratte als ursprünglichen Wirt ist der Parasit am besten adaptiert. Die Reaktionen des Wirtes werden demnach geringer sein als beim experimentellen Endwirt M. natalensis. Bei der Albinoratte, die ebenfalls als ein unspezifischer Endwirt anzusehen ist, unterbleiben aber deutliche Reaktionen trotz früherer Abkapselung der adulten Filarien, da die Mikrofilariämie hier nur von kurzer Dauer ist. Andererseits dürfte die Stoffwechselaktivität vor allem der fertilen weiblichen L. carinii sehr hoch sein. Es könnten demnach auch metabole Produkte als auslösende Faktoren eine Bedeutung haben, die aber in der Albinoratte auf Grund der nur kurzen Überlebensdauer der adulten Filarien offenbar nur in geringem Maße auftreten.

Daß die L. carinii - Infektion der M. natalensis vor allem in der Phase der Patenz zu deutlichen Wirtsreaktionen führt, geht auch aus den Untersuchungen von ZAHNER und Mitarbeitern (1970 a, b, c) hervor, nach denen es nach dem Auftreten der Mikrofilarien zu auffallenden relativen Globulinvermehrungen, zu Erhöhungen des Antikörperspiegels und zu bedeutenden Zunahmen im relativen Milzgewicht kommt.

Bei Hunden, die mit Dirofilaria immitis infiziert waren, kamen SNYDER, LIU und TASHJIAN (1967) bei der Untersuchung des Blutbildes zu ähnlichen Ergebnissen, wie sie sich in den vorliegenden Versuchen bei der L. carinii infizierten Mastomys zeigten. Auch LIU, KRUSHNA und TASHJIAN (1966) sowie TULLOCH et al. (1970) fanden Unterschiede im Blutbild von D. immitis infizierten Hunden und nicht infizierten Kontrolltieren. Allerdings wurden in diesen Versuchen nur infizierte und nicht infizierte Tiere im gesamten gegenübergestellt, ohne daß Angaben über den Infektionsstatus gemacht wurden. Das gleiche gilt auch für die Blutbefunde bei Haustieren, die mit verschiedenen Filarienspezies infiziert waren. Diese fehlenden genauen Angaben machen es insgesamt schwierig, Vergleiche anzustellen.

Wie aus den Ergebnissen bei mit L. carinii infizierten M. natalensis zu ersehen ist, kann es durchaus von Wichtigkeit sein, in

welcher Phase der Infektion, auch wenn es sich um patente Infektionen handelt, eine entsprechende Untersuchung durchgeführt wird.

Beim Menschen scheint, wie aus der Literatur ersichtlich ist, die Eosinophilie und die Gesamtzahl der Leukozyten bei Filarieninfektionen höhere Werte zu erreichen als bei mit verschiedenen Filarienspezies infizierten Versuchstieren, während die anderen Blutbefunde - die Blutsenkung ausgenommen - kaum Unterschiede erkennen lassen (vergl. FÜLLEBORN, 1929; CHEVALIER und DESMONTS, 1938; NAPIER, DAS GUPTA und RAO, 1940; MARILL und ALCAY, 1945; WARTMANN, 1947; STEFANOPOULO, 1949; BONNIN und MORETTI, 1952; DODIN und ROGÉ, 1955; GALLIARD, 1955; JAYEWARDENE, ISMAIL und WIJAYARATNAM, 1965; u.a.). Vergleiche wären hier aber auf jeden Fall problematisch, da die Lokalisation der Filarien und die Reaktionsweise der einzelnen Wirtsspezies vielfältig und unterschiedlich ist.

Hämatologische Untersuchungen bei infizierten und behandelten M. natalensis

Diaethylcarbamazin (DEC)

Wie aus der Abb. 6 ersichtlich ist, konnten mit DEC die Mikrofilarien im wesentlichen nur für die Dauer der fünftägigen Behandlung aus dem Blut eliminiert werden. Als Folge davon war eine Besserung des Blutstatus nicht zu erreichen.

In den ersten Untersuchungen nach der Behandlung zeigte sich eine Vermehrung der Leukozyten und eine geringe Erhöhung des Prozentwertes für die eosinophilen Granulozyten, die auch statistisch absicherbar waren. Im weiteren Versuchsverlauf lag der Prozentsatz der Eosinophilen jedoch unter dem der infizierten, unbehandelten Kontrolltiere. Signifikant erhöhte Werte wurden nicht mehr erreicht. Es ist allerdings unwahrscheinlich, daß dies eine Folge der Diaethylcarbamazin - Therapie ist und dürfte vielmehr mit der relativ schwachen Infektion in Zusammenhang gebracht werden können.

Die geringe Reaktion im Differentialblutbild resultiert u.U. aus der Wirkungsweise des Medikaments. Nach der Behandlung mit DEC reichern sich die Mikrofilarien unter Verlassen des peripheren Blutes hauptsächlich in der Leber an und werden dort phagozytiert, wie es HAWKING (1950) und TAYLOR (1960) bei der L. carinii - Infektion der Baumwollratte feststellten. Nach Untersuchungen von SCHARDEIN, DICKERSON und LUCAS (1968) betrifft die Phagozytose bei Gerbils nach der DEC - Behandlung aber nur extrazellär liegende Mikrofilarien in den Sinusoiden der Leber, während die unbescheideten "intrazellulär im Leberparenchym" liegenden Mikrofilarien von L. carinii wahrscheinlich nicht phagozytiert und möglicherweise als ein Reservoir für eine fortgesetzte Mikrofilariämie angesehen werden können. Nach Ansicht der Autoren stellt der Verlust der Scheide eine mögliche Wirkung des Medikaments dar.

Als Vergleichsmöglichkeit sind lediglich Untersuchungen beim Menschen bekannt. Abgesehen von der schon erwähnten, nicht auszuschließenden unterschiedlichen Reaktionsweise des Wirtes und der andersartigen Lokalisation der Parasiten tötet DEC, Onchocerca - Arten ausgenommen, teilweise auch die adulten Filarien ab (WAGNER, 1956; HAWKING, 1966).

Bei der Onchozerkose des Menschen wurden, von den starken allergischen Symptomen abgesehen, während der DEC - Therapie Leukozytose und Eosinopenie beobachtet, woraus sich in der Folge eine Eosinophilie entwickelte (RUIZ REYERS, 1951; MARTINEZ BAEZ und PENA, 1952; ADAMS und WOODRUFF, 1953; MONEY, 1960, u. a.). Die beim Menschen beobachtete Eosinopenie könnte bei der Mastomys jedoch ebenfalls aufgetreten sein. Allerdings wurde hier während der Behandlung nicht untersucht.

HOE 258 V

Im Gegensatz zu der Behandlung mit DEC gelang es mit dem ebenfalls mikrofilariciden Präparat HOE 258 V bei L. carinii infizierten M. natalensis die Mikrofilarien für einen bestimmten Zeit-

raum fast vollständig aus dem Blut zu eliminieren, so daß sie während der folgenden 3 - 4 Wochen nur in geringer Anzahl im Blut nachweisbar waren. Danach stieg ihre Anzahl / mm³ Blut wieder kontinuierlich an und erreichte höhere Werte als vor der Behandlung. Mit der Reduktion der Mikrofilarien ging eine teilweise Besserung des Blutbildes hinsichtlich der Anzahl der Erythrozyten, des Hb - Gehaltes und der Blutsenkung einher (Abb. 7). Diese stellt sich im Kurvenverlauf zwar nur undeutlich dar, kann aber aufgrund der statistischen Berechnungen als Trend (leicht bzw. nicht mehr signifikante Werte) aufgefaßt werden. Diese Befunde verschlechtern sich allerdings wieder nach dem erneuten Anstieg der Mikrofilarien im Blut.

Im Differentialblutbild zeigten die mit HOE 258 V behandelten, im Gegensatz zu den mit DEC behandelten Mastomys, eine stärkere Reaktion. Diese äußerte sich in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn in Form einer Lymphopenie, einer Eosinopenie und einer Granulozytose.

Suramin

Während es mit keiner der beiden mikrofilariciden Substanzen Diaethylcarbamazin und HOE 258 V bei infizierten M. natalensis gelang, die Mikrofilarien von L. carinii andauernd und vollständig aus dem Blut zu entfernen, war dies durch die Anwendung von Suramin weitgehend möglich (vergl. LÄMMLER et al. 1971). Im Gefolge einer fünftägigen Behandlung mit Suramin stiegen die Mikrofilarien im peripheren Blut zunächst noch an, um dann allmählich in einem Zeitraum von 8 - 12 Wochen nahezu völlig aus dem Blut zu verschwinden.

Wie in Abb. 8 ersichtlich ist, kam es mit abfallenden Mikrofilarienzahlen im Blut zu einem Anstieg der Werte für die Erythrozyten und den Hb - Gehalt. Während aber die Zunahme der Erythrozyten direkt mit dem Abfall der Mikrofilarien korreliert war, erfolgte die Zunahme des Hb - Gehaltes erst zu einem späteren Zeitpunkt. Im Verlauf der Untersuchung näherten sich die Kurven wieder dem physiologischen Bereich der nicht infizierten Kontrollen, der im Falle

der Erythrozyten bei einem Teil der Werte auch erreicht wurde. Diese Tendenz zeigt sich auch in der statistischen Auswertung. Der am 20. bzw. 27. Tag nach Behandlungsbeginn zu beobachtende starke Anstieg der Leukozyten im Blut, dem in Gruppe A ein ebenso steiler Abfall folgte, dürfte, wie aus dem Vergleich mit der Gruppe IX S-D hervorgeht (Abb. 12), durch das Medikament bedingt sein. Die vor der Behandlung zu beobachtende Leukopenie bestand danach nicht mehr.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit verlangsamte sich nach der Suramin-Therapie nicht wie in den vorhergehenden Untersuchungen mit HOE 258 V gleichzeitig mit dem Abfall der Mikrofilarien im peripheren Blut. Vielmehr stieg sie ab 40 Tage nach Behandlungsbeginn kontinuierlich an, obwohl zu diesem Zeitpunkt nur noch sehr wenige Mikrofilarien im Blut nachgewiesen werden konnten. Da der Versuch 227 Tage p.i. beendet wurde, ist es nicht sicher, ob der deutliche Rückgang in der Senkungsgeschwindigkeit zwischen 138 und 152 Tagen nach Behandlungsbeginn eine Rückkehr zu physiologischen Werten anzeigt. Anscheinend stellt diese Senkungsbeschleunigung eine Reaktion auf die abgetöteten Parasiten dar.

Im Differentialblutbild traten nach der Behandlung der L. carinii infizierten M. natalensis mit Suramin erhebliche Veränderungen auf, die durch eine auch bei der Behandlung mit HOE 258 V festgestellte Eosinopenie, Lymphopenie und Granulozytose gekennzeichnet waren. Die Verschiebungen waren hier jedoch gravierender und zeigten sich über einen längeren Zeitraum. Auffallend ist, daß die eosinophilen Granulozyten nach einem Wert von weniger als 2 % 12 Tage nach Behandlungsbeginn auf den sehr hohen Anteil von 10 % am 55. Tag nach Behandlungsbeginn anstiegen. Erst nach diesem Zeitpunkt trat eine Wende auch bei den anderen Werten im Differentialblutbild ein, wobei die Kurven dem physiologischen Bereich zustrebten. Der letzte signifikant unterschiedliche Wert im Vergleich zu den nicht infizierten Kontrolltieren wurde am 83. Tag nach Behandlungsbeginn für die großen Lymphozyten ermittelt, die zu diesem Zeitpunkt noch vermehrt waren.

Suramin + Diaethylcarbamazin

In der kombinierten Therapie Suramin + DEC wurde die allmählich eintretende und langanhaltende makrofilaricide Wirkung von Suramin mit dem schnell einsetzenden und kurz wirksamen mikrofilariciden Effekt von DEC verbunden.

Wie aus Abb. 10 hervorgeht, bewirkte diese kombinierte Therapie nach der Anwendung von DEC eine rapide und anhaltende Reduktion der Mikrofilarien von L. carinii, die nur durch einen kurz andauernden leichten Anstieg, der der Reduktion am 10. bzw. 17. Tag nach der DEC - Behandlung folgte, unterbrochen wurde (vergl. LÄMMLER et al. 1971). Früher als bei der Suramin - Therapie allein waren im peripheren Blut der M. natalensis keine Mikrofilarien mehr nachweisbar. Bei der Sektion konnten bei keinem der Versuchstiere lebende Makrofilarien gefunden werden.

Der leichte Anstieg 10 bzw. 17 Tage nach Beginn der DEC - Therapie (26 bzw. 33 Tage nach Beginn der Suramin - Injektion) könnte von nicht phagozytierten Mikrofilarien herrühren (vergl. SCHARDEIN et al., 1968), wenn man annimmt, daß zu diesem Zeitpunkt im Gefolge der makrofilariciden Wirkung von Suramin von den adulten Weibchen keine Mikrofilarien mehr produziert wurden. Andererseits ist DEC nach HAWKING (1950) nur gegen die Mikrofilarien im peripheren Blut wirksam. Bereits in der Pleurahöhle liegende, von DEC somit nicht angegriffene oder, wenn die obige Annahme nicht zutrifft, erneut produzierte Mikrofilarien könnten demnach theoretisch später wieder in die Blutbahn eingewandert sein. Im ersten Fall wäre der Anstieg allerdings früher zu erwarten gewesen, da die Mikrofilarien nach KERSHAW (1949) innerhalb eines Tages aus der Pleurahöhle ins periphere Blut überwechseln.

Wie bei der Behandlung mit Suramin allein, ging mit der Eliminierung der Mikrofilarien aus dem Blut ein Anstieg der Werte für die Erythrozyten, den Hb - Gehalt und eine Leukozytose einher, die nach einem Abfall im weiteren Verlauf im Vergleich zu den Negativ-

Kontrollen leicht erhöht erschien, ohne aber statistisch absicherbar zu sein.

Das im Prinzip, im Vergleich zur Suramin - Therapie allein, gleiche Verhalten der ermittelten Werte nach der Kombinationsbehandlung mit Suramin + Diaethylcarbamazin unterschied sich allerdings insoweit, als infolge der schnelleren Elimination der Mikrofilarien die Erythrozyten und der Hb - Gehalt wesentlich früher zur physiologischen Norm zurückkehrten, wodurch schon am 40. (41.) Tag nach der Suramin - Therapie bzw. 24 (25) Tage nach der DEC - Verabreichung keine signifikanten Unterschiede zu den nicht infizierten Kontrolltieren mehr ermittelt werden konnten. Die Blutsenkung stieg zu einem wesentlich früheren Termin als bei Gruppe VII an, nämlich bereits 26 Tage nach der Suramin- bzw. 10 Tage nach der DEC - Behandlung. Im weiteren Verlauf ließ sich allerdings kein eindeutiges Bild ermitteln. Im Differentialblutbild fällt in diesem Versuch nach der Applikation von Suramin eine graduell andere Entwicklung im Vergleich zur Gruppe VII auf. Lymphozytensturz und Granulozytose verliefen noch ausgeprägter und hatten schon am ersten Untersuchungstag nach der Behandlung ihre minimalen bzw. maximalen Werte erreicht. Von da an näherten sich die Lymphozyten allmählich den Normalwerten. Das gleiche gilt im Prinzip auch für die Granulozyten, bis auf einen nicht erklärbaren Anstieg gegen Versuchsende, der sich allerdings trotz seiner hohen Werte von den Kontrolltieren statistisch nicht unterschied. Die eosinophilen Granulozyten erreichten ihren höchsten Wert schon am 13. Tag nach Behandlungsbeginn mit Suramin, also bevor DEC appliziert wurde, worauf am 41. Tag nach Beginn der Suramin- bzw. 25 Tage nach der DEC - Behandlung ein letzter signifikanter Wert ermittelt wurde. Dieser beschleunigte Ablauf des Geschehens nach der Suramin und noch vor der DEC - Therapie kann nicht gedeutet werden. Sollte eine unterschiedliche Parasitenpopulation die Ursache gewesen sein, so kann dies aufgrund der beschriebenen Infektionsmethode und der Sektionsergebnisse nicht ermittelt werden. Auffallend ist jedoch das verhältnismäßig geringe relative Milzgewicht bei der Gruppe IX A mit durchschnittlich 0,6 %, das auf eine geringere

Adultenpopulation hindeutet (vergl. ZAHNER et al. 1970).

Ab dem 69. Tag nach der Suramin- bzw. 53 Tage nach der DEC-Behandlung konnten im Differentialblutbild der infizierten Mastomys im Vergleich zu den nicht infizierten Kontrolltieren keine statistisch absicherbaren Unterschiede mehr ermittelt werden. Die Normalisierung der Befunde bahnte sich somit bereits zu einem Zeitpunkt an, von welchem auch die Antikörper - Titer nach der Behandlung mit Suramin und DEC abzufallen beginnen (ZAHNER, LÄMMLER und HERZOG, unveröffentlicht). Die im Vergleich zur Suramin - Behandlung frühere Tendenz zur Normalisierung kann einerseits durch die frühzeitige völlige Eliminierung der Mikrofilarien allein verursacht worden sein, andererseits wurde aber von MONEY (1960) auch auf einen möglichen synergistischen Effekt von Suramin und DEC bei der Therapie der Onchozerkose hingewiesen.

Aus den Differentialblutbildern ergibt sich nach der Behandlung mit HOE 258 V, Suramin sowie der Kombination von Suramin und DEC für die Zeit kurz nach der Therapie eine auffallende Übereinstimmung. Es treten Lymphopenie, Granulozytose und Eosinopenie auf, eine Trias, wie sie DALTON und SELYE (1939) für das Blutbild bei der Alarmreaktion beschrieben haben und wie sie bei verschiedenen Stress - Situationen auftritt (SCHALM, 1966; BEGEMANN, 1970). Nach SELYE (1936) sind die Symptome der Alarmreaktion ähnlich denen bei der Histamintoxikose oder beim chirurgischen oder anaphylaktischen Schock. Ein Abfall der eosinophilen Granulozyten kann sowohl sofort nach der Injektion von Histaminen als auch durch Freisetzung von Histamin durch Helminthentoxine, Chemikalien, bei anaphylaktischen Reaktionen oder nach Verletzungen auftreten (FERNEX, 1963). Das Verschwinden der eosinophilen Granulozyten im Blut wird durch die Zerstörung von solchen Zellen hervorgerufen, die Histamin im Übermaß freisetzen. Wenn die Histaminfreisetzung aber längere Zeit andauert, überschreitet die Produktion der eosinophilen Granulozyten wieder den Bedarf und es kann erneut eine Bluteosinophilie beobachtet werden (FERNEX, 1963).

Die Frage nach den Stressfaktoren ist auf der Basis der vorliegenden Untersuchungen nicht eindeutig zu beantworten. Denkbar wäre eine Wirkung der Medikamente selbst. Die in diesem Zusammenhang angestellten vorläufigen Untersuchungen in Gruppe IX (SUR + DEC bei nicht infizierten Mastomys) lassen den Verdacht zu, daß die Suramin - Applikation entsprechende Auswirkungen hat. Andererseits fällt aber auf, daß die genannten Blutbildveränderungen nur bei den deutlich und offenbar direkt filaricid wirkenden Substanzen auftreten. DEC hat jedoch nach HAWKING (1950) und SCHARDEIN, LUCAS und DICKERSON (1968) keine direkte abtötende Wirkung auf die Mikrofilarien von L. carinii. Der Wirkungsmechanismus von HOE 258 V ist nicht geklärt. Aus den vorliegenden Untersuchungsbefunden und denen von LÄMMLER, HERZOG und SCHÜTZE (1971) läßt sich aber eher auf eine direkte mikrofilaricide, d.h. abtötende Wirkung schließen. Suramin hat nach den eigenen Ergebnissen und denen von LÄMMLER et al. (1971) eine ausgeprägte makrofilaricide Wirkung. Es wäre somit daran zu denken, daß die im Gefolge der Anwendung filaricider Substanzen durch die Abtötung von Mikro- oder Makrofilarien frei werdenden Wurmsubstanzen als Stressfaktoren von Bedeutung sind. Diese könnten einerseits als Toxine wirken oder andererseits, was wahrscheinlicher ist, in dem durch die L. carinii - Infektion sensibilisierten Endwirt zu allergischen Reaktionen Anlaß geben.

Diese Ansicht wird auch von HAWKING (1963) u.a. als Ursache für verschiedene Nebenwirkungen bei der Filariantherapie angesehen. Allerdings treten solche Reaktionen auch nach der DEC - Therapie bei der D. immitis - Infektion des Hundes (KUME, 1970) und bei Onchocerca - Infektionen der Menschen auf, bei welchen eine reine Mikrofilarienwirkung von DEC anzunehmen ist. Derartige Reaktionen sind aber nicht in allen Fällen vergleichbar, da z.B. die Mikrofilarien bei der Onchozerkose nicht wie bei L. carinii und D. immitis im Blut, sondern in der Haut leben.

Ödeme, die nach der Suramin - Therapie beobachtet und zunächst als Anzeichen allergischer Reaktionen gedeutet wurden, traten auch

bei nicht infizierten, behandelten M. natalensis auf. Es sei daher in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß bei der Sektion dieser Tiere bereits makroskopisch eine hellere Färbung der Nieren und bei mikroskopischer Untersuchung eines Tieres 20 Tage nach Behandlungsbeginn großtropfige Fetteinlagerungen in den oberen Nierentubuli beobachtet werden konnten.

Die Veränderungen der Milz, die mit dem Auftreten der Mikrofilarien deutlich werden und zu starken Gewichtszunahmen dieses Organs führen (ZAHNER et al., 1970), sind auch nach der Abtötung der Makrofilarien nicht zurückgegangen. Allerdings zeigte sich, daß auch die Applikation von Suramin und DEC bei nicht infizierten Tieren zu einer Milzhypertrophie führen kann (vergl. Tab. 17), die sich aber nach einiger Zeit wieder zurückzubilden in der Lage sein dürfte. Eine exakte Aussage ist hier nicht möglich, da die Gruppe IX bereits 70 Tage nach Behandlungsbeginn getötet worden ist. Die Gruppen VIII A und B, die ebenfalls mit Suramin und DEC behandelt worden waren, wiesen 135 Tage nach Behandlungsbeginn relative Milzgewichte von 0,6 bzw. 1,27 % auf.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich bei der L. carinii - Infektion der M. natalensis deutliche Veränderungen im Blutstatus der infizierten Tiere erst mit dem Auftreten der Mikrofilarien manifestieren und mit ansteigender Mikrofilariämie und zunehmender Infektionsdauer verstärken. Eine weitgehende Normalisierung des Blutstatus ist nur durch eine Eliminierung der Parasiten im Gefolge einer Chemotherapie, hier unter Verwendung von Suramin, zu erreichen, wenn die Blutsenkung auch noch längere Zeit beschleunigt war. Der Effekt kann durch die Anwendung einer Kombination von Suramin und Diaethylcarbamazin schneller herbeigeführt und verstärkt werden. Die alleinige Applikation von vorwiegend mikrofilariciden Substanzen vermag bei der L. carinii - Infektion der M. natalensis, analog zum Verlauf der Mikrofilariämie, nur zu einer zeitweiligen geringen Verbesserung zu führen.

E) ZUSAMMENFASSUNG

In hämatologischen Untersuchungen im Verlauf der Litomosoides carinii - Infektion der Mastomys natalensis konnte ein Abfall in der Anzahl der Erythrozyten, eine Abnahme des Hämoglobingehaltes, eine Beschleunigung der Blutsenkung und, nach einem Anstieg in der Präpatenz, ein Abfall der Leukozyten nachgewiesen werden. Diese Veränderungen im Blutstatus ließen sich erst nach dem Auftreten der Mikrofilarien im peripheren Blut im Vergleich zu den nicht infizierten Kontrolltieren statistisch absichern, ausgenommen eine Senkungsbeschleunigung am 27. Tag p.i..

Im Differentialblutbild war als erste Reaktion eine Erhöhung des prozentualen Anteiles der eosinophilen Granulozyten bereits 8 Tage p.i. zu beobachten. Mit Beginn und im Verlauf der Patenz konnten zeitweilig folgende Befunde erhoben werden:

relative und absolute Abnahme der kleinen Lymphozyten,
relative und absolute Zunahme der großen Lymphozyten,
relative Zunahme und stets absolute Abnahme der neutrophilen Granulozyten, relative und absolute Zunahme der eosinophilen Granulozyten, relative und absolute Zunahme der Monozyten.

Die Behandlung mit Diaethylcarbamazin in täglichen Dosen von 100 mg/kg Kgw. per os an fünf aufeinanderfolgenden Tagen führte zu einer kurzzeitigen Reduktion der Mikrofilarien im peripheren Blut. Mit dem mikrofilariciden Präparat HOE 258 V, in täglichen Dosen von 10 mg/kg Kgw. subcutan an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, konnten die Mikrofilarien für 3 - 4 Wochen nahezu vollständig aus dem peripheren Blut eliminiert werden.

Unter dem Einfluß der Therapie mit Suramin in täglichen Dosen von 40 mg/kg Kgw. subcutan an fünf aufeinanderfolgenden Tagen fiel die Anzahl der Mikrofilarien im peripheren Blut, nach einem kurzen weiteren Anstieg, in einem Zeitraum von 8 - 12 Wochen allmählich ab. Sie waren bei Versuchsende fast vollständig aus dem peripheren Blut verschwunden. Bei der Sektion der infizierten

Versuchstiere waren die adulten Filarien nahezu völlig abgetötet.

Im Gefolge der kombinierten Behandlung mit Suramin und Diaethylcarbamazin konnte über eine Abtötung der adulten Filarien hinaus eine beschleunigte Reduktion der Mikrofilarien im Blut festgestellt werden.

Für einen Zeitraum von 1 - 2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit HOE 258 V, Suramin sowie Suramin + Diaethylcarbamazin waren eine Lymphopenie, eine Eosinopenie und eine Granulozytose zu beobachten.

Die Veränderungen im Blutstatus ließen sich durch die Therapie mit Diaethylcarbamazin kaum und durch die Behandlung mit HOE 258 V nur in geringem Maße für den Zeitraum der stärksten Mikrofilarienreduktion bessern. Im Gefolge der Behandlung mit Suramin und der Kombination von Suramin und Diaethylcarbamazin näherten sich bzw. erreichten die Werte für die Erythrozyten und den Hämoglobingehalt die physiologische Norm. Im Falle der Kombinationstherapie zeigte sich diese Tendenz zu einem früheren Zeitpunkt. Eine Leukopenie bestand nach der Behandlung nicht mehr. Als Folge der Behandlung war eine deutliche Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit zu beobachten, die bei der Kombinationstherapie ebenfalls früher festgestellt werden konnte. Eine eindeutige Rückkehr in den physiologischen Bereich war bei Versuchsende noch nicht eingetreten.

Im Differentialblutbild konnten aber nach der Behandlung mit Suramin ab 83. Tag nach Behandlungsbeginn und im Falle der Kombinationstherapie ab 69. Tag nach Behandlungsbeginn keine statistisch absicherbaren Unterschiede zu den nicht infizierten Kontrolltieren mehr ermittelt werden. Bei der kombinierten Behandlung mit Suramin und Diaethylcarbamazin war der Verlust an Versuchstieren größer als bei allen anderen Versuchen.

SUMMARY

In haematological investigations of Mastomys natalensis, infected with Litomosoides carinii, a decrease in the number of erythrocytes and of haemoglobin, an increase of the erythrocyte sedimentation rate and, after an increase during the prepatent period, a decrease in the number of leucocytes could be demonstrated. In comparison with the control animals, these changes in the blood picture were statistically significant, except the increase in the erythrocyte sedimentation rate 27 days after infection.

The differential white blood count showed as first reaction an increase in the percentage of the eosinophils 8 days after infection. At the beginning and in the course of the infection the following changes could be found temporarily: relative and absolute decrease of small lymphocytes, relative and absolute increase of large lymphocytes, relative increase and always an absolute decrease of neutrophils, relative and absolute increase of eosinophils, as well as relative and absolute increase of monocytes

The treatment with diethylcarbamazine in daily doses of 100 mg/kg body weight orally for 5 days, was followed by a short reduction in the number of microfilariae in the peripheral blood. With the microfilaricidal drug HOE 258 V, administered subcutaneously in a 5 days schedule in daily doses of 10 mg/kg body weight, the microfilariae could be eliminated out of the peripheral blood for 3 to 4 weeks almost completely. In animals, treated with suramin in daily doses of 40 mg/kg body weight s.c. for 5 days, a decrease in the number of microfilariae during 8 to 12 weeks was found. At the end of the trial, the microfilariae disappeared almost completely, and the adult filariae were found to be killed at necropsy. In consequence of the combined treatment with suramin and diethylcarbamazine, an accelerated reduction of the microfilariae could be demonstrated, and all the adult parasites were killed.

Within 1 to 2 weeks after treatment with HOE 258 V, suramin, and suramin + diethylcarbamazine a lymphopenia, an eosinophilia and a granulocytosis could be observed. Following treatment with diethylcarbamazine, the changes in the blood picture only slightly improved, whereas after the administration of HOE 258 V an improvement was observed during the period of the highest reduction in the number of microfilariae. In consequence of the suramin - treatment and the combination of suramin and diethylcarbamazine, the erythrocytes and the haemoglobin approached or reached the physiological range. In the case of the combined therapy this tendency was seen at an earlier phase. No leucopenia existed after the treatment. In consequence of the treatment an obvious increase of the erythrocyte sedimentation rate could be noted, which took place at an earlier date after the combined therapy. However, the physiological range was not reached up to the end of the study.

In comparison with the control animals, in the treated groups, beginning 83 days after the administration of suramin and 69 days after the treatment with suramin + diethylcarbamazine, no statistically significant differences in the differential white blood count could be observed. In the experiments with the combined therapy more animals died than in all other chemotherapeutic investigations.

F) LITERATURVERZEICHNIS

- Adams, J. C. und Woodruff, A. W. (1953)
Diethylcarbamazine in the treatment of Onchocerciasis.
Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg. 47, 66 - 69
- Alley, J. C.
Caricide in the treatment of Dirofilaria immitis in Zanzibar.
Vet. Rec. 62, 522
- Ashburn, L. L., Burch, T. A. und Brady, F. J. (1949)
Pathologic effects of suramin, hetrazan and arsenamide on
adult Onchocerca volvolus.
Bol. Oficina. san. panamer. 28, 1107 - 1117
- Baker, N. M., Baldachin, D. J., Rachmann, J. und Thomas, J. P. E. (1967)
A study of eosinophilia and Acanthocheilonema perstans
infestation in African patients.
Cent. Afr. J. Med. 13, 23 - 31
- Balch, R. K., Fonseca, J., Rice, W. C. und Leach, B. -J. (1957)
Canine Filariasis in the Far East.
J. Am. vet. med. Ass. 131,
- Bangham, D. R. (1955)
Metabolism and excretion of ¹⁴C - labelled diethylcarbamazine.
Brit. J. Pharmacol. 10, 397 - 405
- Begemann, H. (1970)
Klinische Hämatologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Berta, S. und Szabó, J. (1960)
Adatok, a lovak nyári vérzése (parafilariosisa) hazai
előfordulásáról es klinikumáról.
Magyar Állatorvosok Lapja 15, 270 - 274
Aus: Hel. abs. 31, 145 (1962)
- Betke, K. und Savelsberg, W. (1950)
Stufenphotometrische Hämoglobinbestimmung mittels
Cyanhämoglobin.
Biochem. Zschr. 320, 431 - 439

Bertram, D.S. (1966)

Dynamics of parasitic equilibrium in cotton rat filariasis.

In: Dawes, B.: Advances in Parasitology 4, 215 - 319,
Academic Press London and New York

Bicknell, S.R., Clabby, J., Dowling, M.A.C., Hughes, C.M. (1956)

An experiment in the control of canine filariasis.

J. Roy. Army Vet. Corps 27, 6 - 17

Bonnin, H. und Moretti, G.F. (1952)

Lois d'occurrence de l'éosinophilie des parasitoses animales.

Presse méd. 60, 221 - 222

Braunsteiner, H. (1959)

Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Brygoo, E. (1949)

Essai de traitement de la filariose (F. loa et F. perstans)
par le 3.799 R.P.

Bull. Soc. Path. exot. 42, 313 - 323

Budden, F.H. (1956)

Onchocerciasis (Correspondence)

Brit. med. J. Year 1956, 1 (4976), 1171

Burch, T.A. und Ashburn, L.L. (1951)

Experimental therapy of onchocerciasis with suramin and
hetrazan. Results of a three year study.

Amer. J. trop. Med. 31, 617 - 623

Chartres, J.C. (1955)

Onchocerciasis: incubation period, clinical course, and
treatment at first hand.

W. Afr. med. J. 4, 130 - 135

Cherry, J.K.T. (1960)

The treatment of onchocerciasis.

E. Afr. med. J. 37, 550 - 558

Chevalier, P. und Desmonts, T. (1938)

Les anémies vermineuses de l'homme.

Rev. Path. Gén. et Comparée 38, 3 - 61

Colbourne, M.J. (1954)

The treatment of onchocerciasis with small doses of antrypol.

W. Afr. med. J. 3, 46 - 47

Dalton, A.J. und Selye, H. (1939)

The blood picture during the alarm reaction.

Fol. haem. 62, 397 - 407

Dodin, A. und Rogé, (1955)

Variation de la vitesse de sédimentation et la formule sanguine chez des porteurs de microfilaires de *Wuchereria* avant et après traitement par un sel de piperazine.

Arch. Inst. Pasteur de Madagascar, Year 1955, 13 - 16

Aus: Trop. Dis. Bull. 53, 1366 - 1367 (1956)

Dodin, A., Brygoo, E.R., Richaud, J., Moreau, J.P., Lambert, C.

Étude électrophorétique et immunologique du serum de filariens à *Wuchereria bancrofti*, avant et après traitement par la diéthylcarbamazine.

I. Étude électrophorique et biologique.

II. Étude immunologique.

Bull. Soc. Path. exot. 58, 1072 - 1085

Duke, B.O.L. (1968)

The effects of drugs on *Onchocerca volvolus*.

Bull. Wld. Hlth. Org. 39, 157 - 167

Feldt, A. und Schäfer, K. (1938)

Z. Immunit.forsch. 93, 170 - 183

Fernex, M. und Fernex, P. (1962)

Increased number of mast cells and helminthic diseases. Experimental mastocytosis in mice.

Acta. trop. 19, 248 - 251

Fernex, M. (1963)

Mast cells and helminthic diseases. Pathogenesis of mastocytosis. Its consequences: eosinophilia and fibroplasia.

Ann. Soc. belge Méd. Trop. 43, 325 - 341

Fey, F. (1956)

Das weiße Blutbild normaler Mäuse des Stammes Agnes
Bluhm (AB).

Fol. haem. 75, 451 - 470

Flaum, E. (1931)

Blut und blutbildende Organe. III. Die Ratte.

In: Jaffé: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen
der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin 1931

Friess, J., Pirreou, M. und Segalen, J. (1953)

De certaines formes cliniques de la filariose (W. malayi),
relations avec les éosinophiles tropicales.

Bull Soc. Path. exot. 46, 1037 - 1063

Fülleborn, F. (1929)

Filariosen des Menschen.

In: Kolle, W., Kraus, R. und Uhlenhuth, P., Handbuch der
pathogenen Mikroorganismen VI, 1043 - 1224

Gustav Fischer, Jena und Urban & Schwarzenberg, Berlin
und Wien

Galliard, H. und Larivière, M. (1953)

Recherches sur l'éosinophilie au cours de la filariose à
Loa loa et de son traitement. Effets de l'A. C. T. H. et
résultats des tests d'insuffisance surrénale.

Ann. Parasit. Humaine et Comparée, 28, 312 - 320

Galliard, H. (1955)

L'éosinophilie dans les filarioses.

Rev. Path. Gén. et Comparée, 55, 1296 - 1315

Goble, F. C. (1964)

Immunoreactions in antiparasitic chemotherapy.

In: Goldin, A., Hawking, F., Advances in Chemotherapy 1,
355 - 395, Academic Press, New York, London

Hallmann, L. (1966)

Klinische Chemie und Mikroskopie.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Haam, E. (1931)

Blut und blutbildende Organe. IV. Die Maus.

In: Jaffé, Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen
der kleinen Laboratoriumstiere.
Berlin 1931

Hawking, F., Sewell, P. und Thurston, J. P. (1950)

The mode of action of hetrazan on filarial worms

Brit. J. Pharmacol. 5, 217 - 238

Hawking, F. (1963)

Chemotherapy of filariasis.

In: Schnitzer, R. J. und Hawking, F., Experimental Chemotherapy 1, 893 - 912, Academic Press, New York, London

Hawking, F. (1966)

Chemotherapy of filariasis.

In: Jucker, E., Fortschritte der Arzneimittelforschung
19, 191 - 222

Heinecke, von, H. (1962)

Das Blutbild der Maus:

I. Das normale quantitative und qualitative weiße Blutbild
1, 16 - 37

II. Das normale rote Blutbild.

Z. Versuchstierkunde, 1, 141 - 159

Heitmann, H. H. (1971)

Die Morphologie der Knochenmark- und Blutzellen von
Mastomys natalensis.

Die blauen Hefte für den Tierarzt 46 (Im Druck)

Heitmann, H. H., Horn, V. und Schnappauf, H. P. (1969)

Anfertigung eines Leukozytenkonzentrates zur Differential-
zählung des weißen Blutbildes.

Zbl. Vet. Med. A 16, 61 - 63

Hewitt, R. J., White, E., Wallace, W. S., Stewart, H. W. Kushner, S.
und Subarrow, Y. (1947)

Experimental chemotherapy of filariasis.

II. Effect of piperazine derivatives against naturally acquired
filarial infections in cotton rats and dogs.

J. Lab. clin. Med. 32, 1304 - 1313

Hewitt, R.I., White, D.E., Kushner, S., Wallace, W.S., Stewart, H.W. und Subarrow, Y. (1948)

Parasitology of piperazines in the treatment of filariasis.

Ann. New York Acad. Sci. 50, 128 - 140

Hoof, van, L., Henrard, C., Peel, E. und Wanson, M. (1947)

Sur la chimiothérapie de l'onchocercose (Note préliminaire).

Ann. Soc. belge Med. Trop. 27, 173 - 177

Hutton, B.W. (1954)

Severe onchocercal dermatosis, responding to suramin and diethylcarbamazine: an illustrative case.

Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg. 48, 522 - 525

Ikejiani, O. (1954)

Studies in onchocerciasis. III. The combined use of hetrazan and antrypol (Suramin B.P.) in the treatment of African Onchocerciasis.

W. Afr. med. J. 3, 166, 168

Isaacs, R. (1928)

The effect of arsenic on the maturation of red blood cells.

Fol. haem. 37, 389 - 404

Jayewardene, L.G., Ismail, M.M. und Wijayarathnam, Y. (1965)

A study of tropical eosinophilia in Ceylon.

Ceylon J. med. Sci. 14, 36 - 48

Kershaw, W.E. (1949)

Observation on Litomosoides carinii (Travassos, 1919)

Chandler, 1931. II. The migration of the first stage larvae.

Ann. trop. Med. Parasit. 43, 96 - 115

Kershaw, W.E. (1953)

The early migration-rate of the infective larvae of Litomosoides carinii in the cotton rat.

Ann. trop. Med. Hyg. 47, 68 - 73

Klieneberger, C. und Carl, W. (1927)

Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere.

Leipzig 1927

Kume, S. (1957)

Chemotherapy of canine filariasis.

Am. J. vet. Res. 18, 912 - 923

Kume, S. (1969)

In: Bradley, R. E., Canine heartworm disease.

A discussion of the current knowledge.

Proc. First Intern. Symp. Can. Heartworm Dis. Gainesville/
USA, 1969

Lämmmler, G. und Raether, W. (1968)

Chemotherapeutic experiments with a 2,6-bis-benz-imidazole
in cotton rats infected with Litomosoides carinii.

Proc. VIIIth Intern. Congr. Trop. Med. Malaria, Teheran.

Lämmmler, G., Saupe, E. und Herzog, H. (1968)

Infektionsversuche mit der Baumwollrattenfilarie Litomosoides
carinii bei Mastomys natalensis.

Z. Parasitenk. 30, 281 - 290

Lämmmler, G., Herzog, H., Saupe, E. und Schütze, H.R. (1971 a)

Chemotherapeutic studies in Litomosoides carinii infection
of Mastomys natalensis.

I. The filaricidal action of 2,6-bis-benzimidazoles.

Bull. Wld. Hlth. Org. 42, (Im Druck)

Lämmmler, G., Herzog, H. und Schütze, H.R. (1971 b)

Chemotherapeutic studies in Litomosoides carinii infection
of Mastomys natalensis.

II. The activity of drugs against microfilariae.

Bull. Wld. Hlth. Org. 42, (Im Druck)

Lämmmler, G., Herzog, H. und Schütze, H.R. (1971 c)

Chemotherapeutic studies in Litomosoides carinii
infection of Mastomys natalensis.

III. The activity of drugs against adult parasites.

Bull. Wld. Hlth. Org. 42, (Im Druck)

Liu, S.K., Krushna, M.D. und Tashjian, R.J. (1966)

Adult Dirofilaria immitis in the arterial system of a dog.

J. Am. vet. med. Ass. 148, 1501 - 1507

Marill, F.G. und Alcay, L. (1945)

Modifications hématologiques chez des Noirs sénégalais atteints d'onchocercose cutanée (gale filarienne).

Bull. Soc. Path. exot. 38, 132 - 136

Martinez Báez, M. und Tello de la Pena, P. (1952)

Modificaciones en la eosinofilia de los oncocercosos consecutivas a la administration de Hetrazán.

Médecina. México, 32, 497 - 499

Mazzotti, L. (1953)

Ensayos terapéuticos con hetrazán en la oncocercosis equina.

Revta. Inst. salubr. enferm. trop., México 13, 17 - 21

Meyer, S. (1924)

Die Blutmorphologie einiger Haus- und Laboratoriumstiere unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Fol. haem. 30, 195 - 229

Money, G.L. (1960)

'Hetrazan' eosinopenia in onchocerciasis. A preliminary communication.

J. trop. Med. Hyg. 63, 238 - 241

Nakabayashi, T. (1959)

(On the increase or decrease of microfilariae of dog filaria, Dirofilaria immitis, by diethylcarbamazine).

Jap. J. Parasit. 8, 696 - 701

Aus: Hel. abs. 30, 126, (1961)

Napier, L.E., Das Gupta, C.R. und Rao, S.S. (1940)

Sternal puncture in filariasis.

Ind. J. med. Res. 28, 605 - 608

Nelson, G.S. (1955)

A preliminary report on the out-patient treatment of onchocerciasis with antrypol in the West Nile District of Uganda.

E. Afr. med. J. 32, 413 - 429

- Otto, G. F., Jachowski, jr., L. A. und Wharton, J. D. (1953)
Filariasis in American Samoa. III. Studies on chemotherapy
against the nonperiodic form of Wuchereria bancrofti.
Am. J. trop. Med. Hyg. 2, 495 - 516
- Pacheco, G. (1970)
Infection and superinfection of jirds (Meriones unguiculatus)
and hamsters (Mesocricetus auratus) with Dipetalonema
viteae.
J. Parasit. 56, (4) 255
- Patnaik, B. (1962)
Onchocerciasis due to Onchocerca armillata in cattle in Orissa.
J. Helminth. 36, 313 - 326
- Popesco, F., Muntiu, N. (1933)
L'éosinophilie et l'image d'Arneth, dans la filariose du chien.
Comt. Rend. Séances, Soc. Biol. CXIV, 1343 - 1345
- Pringle, G. und King, D. F. (1968)
Some developments in techniques for the study of the rodent
filarial parasite Litomosoides carinii. I. A preliminary com-
parison of the host efficiency of the multimammate rat,
Praomys (Mastomys) natalensis, with the cotton rat,
Sigmodon hispidus.
Ann. trop. Med. Hyg. 62, 462 - 468
- Purchase, H. S. (1950)
"Hetrazan" in the treatment of Dirofilaria immitis (Leidy 1856)
Vet. Rec. 62, 34
- Raether, W. und Meyerhöfer, W. (1967)
Quantitative Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Mikro-
filarien (Litomosoides carinii) mit Hilfe der Zählkammern
nach Fuchs-Rosenthal und Jessen, sowie Anreicherungsver-
fahren.
Z. Tropenmed. Parasit. 18, 99 - 108
- Raether, W. und Lämmle, G. (1971)
The filaricidal effect of basically substituted 2,6-bis-benzimi-
dazoles in Litomosoides carinii infection of the cotton rat
(Sigmodon hispidus).
Ann. trop. Med. Hyg. 65, 107 - 115

- Reeves, P. A. (1952)
Filariasis (heart worm)
J. Roy. Army Vet. Corps, 23, 132 - 133
- Renner, E. (1970)
Mathematisch-statistische Methoden in der praktischen Anwendung.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
- Rhode, K. (1959)
Testierungsmethode von Filarienpräparaten an mit Litomosoides carinii infizierten weißen Ratten.
Z. Tropenmed. Parasit. 10, 385 - 401
- Ruiz Reyes, F. (1951)
Tratamiento de la oncocercosis con dietilcarbamazina.
Medicina. México 31, 495 - 504
- Salazar Mallén, M., Chevez, A., Calderon, S., Ortiz y Ortiz, L.,
Arias Fernandez, T., Gonzales Barranco, D. (1962)
Mecanismo del choque terapéutico.
Sal. Públ. México, 4, 1055 - 1062
- San Agustin, O. D. (1954)
Filariasis in A. F. P. war dogs.
Vet. Med. 49, 429 - 431
- Sarkies, J. W. (1952)
Antrypol in the treatment of onchocerciasis.
Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg. 46, 435 - 436
- Sasaki, N., Sato, M. und Sano, K. (1957)
(Studies on skin microfilariasis of horses.
IV. Therapeutic effect of 1-diethylcarbamil-4-methyl
piperazin citrate (Supatonin).)
Bull. Nat. Inst. Anim. Hlth., Tokyo, 32, 235 - 250
Aus: Hel. abs. 26, 520 (1957)
- Satti, M. H. und Kirk, R. (1957)
Observations on chemotherapy of onchocerciasis in Bahr
el Ghazal Province, Sudan.
Bull. Wld. Hlth. Org. 16, 531 - 540

- Schalm, O. W. (1965)
Veterinary hematology.
Lea & Febiger, Philadelphia
- Schardein, J. L., Lucas, J. A. und Dickerson, C. W. (1968)
Ultrastructural changes in Litomosoides carinii microfilariae
in gerbils treated with diethylcarbamazine.
J. Parasit. 54, 351 - 358
- Schermer, S. (1958)
Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere.
Johann Ambrosius Barth / Verlag / Leipzig
- Schneider, J. (1950)
Traitement de la filariose à F. loa par la 1-diéthyl-carbamyl
4-méthylpiperazine.
Bull. Soc. Path. exot. 43, 270 - 275
- Scott, J. A., Macdonald, E. M. und Terman, B. (1951)
A description of the stages of the life cycle of the filarial
worm Litomosoides carinii.
J. Parasit. 37, 425 - 432
- Scott, J. A. und Macdonald, E. M. (1953)
Experimental filarial infections in cotton rats.
Exp. Parasit. 2, 129 - 140
- Selye, H. (1936)
A syndrome produced by diverse nocuous agents.
Nature, 138, 32
- Singh, D. (1962)
A note on the absence of action of hetrazan and alvo-sulphone
(DDS) on the microfilariae of Dirofilaria repens in dog and
the developing forms in the mosquito.
Ind. J. Malariol. 16, 27 - 31
- Snyder, J. W., Liu, S. K. und Tashjian, R. J. (1967)
Blood, chemical and cellular changes in canine dirofilariasis.
Am. J. vet. Res. 28, 1705 - 1710

Stefanopoulos, G. L. (1950)

The symptomatology, diagnosis and treatment of filariasis due to Loa loa.

Brit. Med. Ass. Proceedings of the annual meeting.
Year 1949, 283 - 287

Taylor, A. E. R. (1960)

Observations with the Ultropak microscope on microfilariae of Litomosoides carinii circulating in the liver of a cotton rat, before and after the administration of hetrazan.

Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg. 54, 450 - 453

Thienpont, D. und Biche, Y. (1957)

La microfilariose cutanée aiguë des bovidés.

Ann. Soc. belge Med. Trop. 37, 693 - 695

Thomas, A. D. (1963)

Microfilariasis in horses.

Jl S. Afr. vet. med. Ass. 34, 17 - 23

Vaughan, A. W. (1952)

A report on canine filariasis.

Vet. Rec. 64, 454 - 455

Wagner, W. H. (1956)

Modellinfektionen in der experimentellen Chemotherapie der Filariosen.

Z. Tropenmed. Parasit. 7, 163 - 177

Wagner, W. H. (1956)

Die Chemotherapie der menschlichen Filariosen.

Antibiotica et Chemotherapia, Basel 3, 343 - 397

Wallis, W. A. und Roberts, H. V. (1969)

Methoden der Statistik

Handbuch rororo, Bd. 6091 - 6095

Wartmann, W. B. (1947)

Filariasis in american armed forces in world war II.

Medicine, 26, 333 - 394

Weber, E. (1967)

Grundriss der biologischen Statistik.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Wels, A. (1967)

Die altersabhängige Dynamik erythrozytometrischer Merkmale.
Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi an der
Veterinärmedizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität
Gießen. 142 Seiten

Wenk, P. (1967)

Der Invasionsweg der metazyklischen Larven von Litomosoides
carinii Chandler 1931 (Filariidae)
Z. Parasitenk. 28, 240 - 263

Wharton, D.R.A. (1947)

Pathological changes in natural and experimental filariasis
in the cotton rat.
J. infect. Dis. 80, 307 - 318

Wintrobe, M.M. (1933)

Macroscopic examination of the blood. Discussion of its value
and description of the use of a single instrument for the
determination of sedimentation rate, volume of packed red
cells, leukocytes and platelets, and of icterus index.
Am. J. med. Sci. 185, 58 - 71

Wintrobe, M.M. und Landsberg, J.W. (1935)

A standardized technique for the blood sedimentation test.
Am. J. med. Sci. 189, 102 - 115

Wirth, D. (1950)

Grundlagen einer klinischen Hämatologie der Haustiere.
Urban und Schwarzenberg, Wien und Innsbruck

Woodruff, A.W., Bell, S., Ridley, D.S. und Schofield, F.D. (1958)

Symposium on onchocerciasis. II. Clinical, diagnostic and
therapeutic aspects of onchocerciasis.
Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg. 52, 97 - 108

Zahner, H., Herzog, H., Saupe, E. und Enders, B. (1970 a)

Praecipitierende Antikörper im Serum von Mastomys natalensis im Verlauf der Litomosoides carinii - Infektion.

Z. Parasitenk. 34, 128 - 140

Zahner, H., Schütze, H.R., Lämmeler, G. und Enders, B. (1970 b)

Das Albumin-Globulin-Verhältnis im Serum von Mastomys natalensis (Smith, 1834) im Verlauf einer Litomosoides carinii - Infektion.

Z. Parasitenk. 33, 267 - 281

Zahner, H., Lämmeler, G., Herzog, H. und Schütze, H.R. (1970 c)

Host - parasite relationship in Litomosoides carinii infection of Mastomys natalensis.

J. Parasit. 56, (4) 377

Herrn Professor Dr. G. Lämmle danke ich herzlich für die
Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte Unter-
stützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 18.10.1940 wurde ich, Dietmar Grüner, in Altedlisch Kreis Tachau, im Sudetenland als Sohn des Verwaltungsangestellten Fritz Grüner und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Steiner, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Giesel, Kr. Fulda, absolvierte ich meine Gymnasialzeit an der Freiherr-vom-Stein-Schule in Fulda und legte dort am 3.3.1961 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1962/63 begann ich das Studium der Veterinärmedizin an der Justus Liebig-Universität in Gießen, nachdem ich bis dahin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt Main Betriebswirtschaft studiert hatte. 1964 bestand ich die Tierärztliche Vorprüfung und, nach einem einsemestrigen Studium an der Tierärztlichen Hochschule in Wien, 1968 in Gießen die Tierärztliche Prüfung.

Nach Ableistung der Praktikantenzeit bei Herrn Dr. Rudolf Seiderer in Miltach/Ndb. erhielt ich am 1.10.1968 die Approbation als Tierarzt. Anschließend war ich in der tierärztlichen Praxis tätig.

Im August 1970 wurde ich am Institut für Parasitologie und Parasitäre Krankheiten der Tiere als wissenschaftliche Hilfskraft und am 1. November 1970 als wissenschaftlicher Mitarbeiter angestellt.

